Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России

На правах рукописи

БОБЫЛЕВ
Андрей Анатольевич

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

14.01.25 – пульмонология
14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН Авдеев С.Н.,
доктор медицинских наук Рачина С.А.

Смоленск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

стр.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….6

ВВЕДЕНИЕ……..8

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)…….19

1.1. Клинико-прогностическое значение сочетания внебольничной пневмонии и хронической сердечной недостаточности……..19

1.2. Рутинные методы диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности……..……22

1.2.1. Особенности клинического течения внебольничной пневмонии……...22

1.2.2. Этиологическая верификация диагноза внебольничной пневмонии…....24

1.2.3. Рентгенологическая и лабораторная диагностика внебольничной пневмонии….....26

1.3. Определение биомаркеров в диагностике внебольничной пневмонии и хронической сердечной недостаточности……...29

1.3.1. Исследование С-реактивного белка сыворотки крови……29

1.3.1.1. Определение С-реактивного белка при внебольничной пневмонии……..30

1.3.1.2. Определение С-реактивного белка при сердечной недостаточности……..…….33

1.3.1.3. Определение С-реактивного белка в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности……....35

1.3.2. Исследование прокальцитонина сыворотки крови……..36

1.3.2.1. Определение прокальцитонина при внебольничной пневмонии….36

1.3.2.2. Определение прокальцитонина при сердечной недостаточности....39

1.3.2.3. Определение прокальцитонина в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности……...41
1.3.3. Исследование интерлейкина-6 сыворотки крови……42
1.3.3.1. Определение интерлейкина-6 при внебольничной пневмонии……43
1.3.3.2. Определение интерлейкина-6 при сердечной недостаточности…...45
1.3.3.3. Определение интерлейкина-6 в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности…….48
1.3.4. Исследование фактора некроза опухоли α сыворотки крови……..49
1.3.4.1. Определение фактора некроза опухоли α при внебольничной пневмонии……..49
1.3.4.2. Определение фактора некроза опухоли α при сердечной недостаточности……51
1.3.4.3. Определение фактора некроза опухоли α в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности…….54
1.3.5. Исследование натрийуретических пептидов сыворотки крови…….....55
1.3.5.1. Определение натрийуретических пептидов при внебольничной пневмонии……..55
1.3.5.2. Определение натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности……57
1.3.5.3. Определение натрийуретических пептидов в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности…….60
1.4. Заключение……...……61
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……63
2.1. Когортное проспективное исследование диагностической ценности сывороточных биомаркеров у лиц с сердечной недостаточностью и подозрением на внебольничную пневмонию…..…….……64
2.2. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности нового алгоритма диагностики внебольничной пневмонии у лиц с сопутствующей сердечной недостаточностью…….....66

2.3. Проспективное исследование структуры возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных больных с сопутствующей сердечной недостаточностью……..70
2.4. Лабораторные методы исследования……..…..73
2.4.1. Рутинные лабораторные методы исследования……...73
2.4.2. Методы определения сывороточных биомаркеров……..74
2.5. Инструментальные методы исследования……....75
2.6. Статистический анализ……...76
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ…….....79
3.1. Результаты когортного проспективного исследования диагностической ценности сывороточных биомаркеров у лиц с сердечной недостаточностью и подозрением на внебольничную пневмонию…….79
3.1.1. Демографические, анамнестические и клинические характеристики пациентов……...79
3.1.2. Рентгенологическое исследование пациентов…….…….94
3.1.3. Электрокардиографическое исследование пациентов……..…98
3.1.4. Эхокардиографическое исследование пациентов……99
3.1.5. Рутинные лабораторные исследования пациентов……....102
3.1.6. Определение сывороточных биомаркеров…….……108
3.1.6.1. Динамика уровня биомаркеров до и после лечения…….....108
3.1.6.2. Корреляционный анализ биомаркеров……..…...119
3.1.6.3. Диагностическая ценность биомаркеров……..……131
3.1.7. Характеристика системной антимикробной терапии……137
3.2. Результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования эффективности нового алгоритма диагностики внебольничной пневмонии у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью..…..142
3.2.1. Демографические, анамнестические и клинические характеристики пациентов……142
3.2.2. Рентгенологическое исследование пациентов…….....158
3.2.3. Электрокардиографическое исследование пациентов……..……162

3.2.4. Эхокардиографическое исследование пациентов……..163
3.2.5. Лабораторные исследования пациентов…….……..……..…167
3.2.6. Характеристика проводимой терапии…….173
3.2.6.1. Амбулаторное лечение….……..……174
3.2.6.2. Стационарное лечение……..……..176
3.2.7. Конечные точки исследования и прогноз……...182
3.3. Результаты проспективного исследования структуры возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных больных с сопутствующей сердечной недостаточностью……..……..184
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……...190
4.1. Когортное проспективное исследование диагностической ценности сывороточных биомаркеров у лиц с сердечной недостаточностью и подозрением на внебольничную пневмонию……...190
4.2. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности нового алгоритма диагностики внебольничной пневмонии у лиц с сопутствующей сердечной недостаточностью……..229
4.3. Проспективное исследование структуры возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных больных с сопутствующей сердечной недостаточностью……247
ВЫВОДЫ…….253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……...……..255
ЛИТЕРАТУРА…….257

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC – area under curve (площадь под кривой регрессионного анализа)

CRB-65 – Confusion, Respiratory rate, Blood pressure (прогностическая шкала)

CURB-65 – Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure (прогностическая шкала)

PORT – Pneumonia Outcomes Research Team (прогностическая шкала)

ROC – Receiver Operation Characteristic

SpO_2 – сатурация крови кислородом

АБ – антибиотики

АБТ – антибактериальная терапия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМ – остаточный азот мочевины

АМП – антимикробные препараты

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВП – внебольничная пневмония

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИДП – инфекция дыхательных путей

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей

КБСМП – Клиническая больница скорой медицинской помощи

МЛПУ – муниципальное лечебно-профилактическое учреждение

МНУП – мозговой натрийуретический пептид

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НУП – натрийуретические пептиды

ОГК – органы грудной клетки

ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость

ОР – относительный риск

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПВ – перикардиальный выпот

ПКТ – прокальцитонин

ПНУП – предсердный натрийуретический пептид

ППЗ – положительная прогностическая значимость

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РГ – рентгенография

РНК –рибонуклеиновая кислота

С-РБ – С-реактивный белок

САД – систолическое артериальное давление

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка

СОКБ – Смоленская областная клиническая больница

ССФЛЖ – сохраненная систолическая функция левого желудочка

ТН – терапевтическая неудача

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНОα – фактор некроза опухоли α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Внебольничная пневмония (ВП) – одно из наиболее часто встречающихся в развитых странах инфекционных заболеваний. Распространенность ВП в зависимости от региона и возраста больных колеблется в диапазоне от 1 до 44‰, достигая максимального уровня у пожилых лиц [87, 129]. Несмотря на использование современных стандартов системной антибактериальной терапии (АБТ), возрастает удельный вес пациентов с тяжелым, осложненным течением заболевания, а также нуждающихся в лечении в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [131, 211]. При этом летальность при пневмонии может варьироваться от 5% до 40% в различных субпопуляциях больных [59, 134, 471, 472].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к факторам риска неблагоприятного течения и прогноза при ВП. Распространенность данного синдрома неуклонно повышается и составляет в развитых странах 1-2% в общей популяции, а у лиц старше 70 лет превышает 10% [311, 408].

Сочетание пневмонии и недостаточности кровообращения отягощает течение каждого из заболеваний, значительно ухудшая прогноз, особенно у пациентов старших возрастных групп [105, 220, 331, 385, 425]. В частности, ХСН является независимым фактором увеличения летальности при ВП [343, 470, 471]. При этом риск неблагоприятного исхода заболевания увеличивается у лиц с более тяжелым течением недостаточности кровообращения [163, 433]. В свою очередь, развитие ВП, особенно у пожилых пациентов, может ассоциироваться с выявлением кардиальных осложнений, из которых декомпенсация ХСН регистрируется наиболее часто [97, 151, 251, 467].

Проблемы клинической диагностики ВП у лиц с ХСН связаны с особенностями (в том числе, анатомо-физиологическими) рассматриваемой субпопуляции больных, общностью симптомов обоих заболеваний, а также

многообразием проявлений пневмонии в пожилом возрасте [143, 156, 234, 285, 413]. Ошибки при верификации ВП у больных с ХСН могут быть ассоциированы как с гипердиагностикой вследствие некорректной интерпретации кардиальных и респираторных жалоб, так и с гиподиагностикой, обусловленной атипичной клинической картиной основного заболевания.

Этиологическая верификация пневмонии у лиц с недостаточностью кровообращения возможна не более чем в 30% случаев с учетом пожилого возраста подавляющего большинства пациентов [289].

Рентгенологическая диагностика заболевания не всегда является достаточно эффективной в связи с возраст-ассоциированными изменениями в организме больных рассматриваемой субпопуляции, ограничениями технического и методического характера, трудностями интерпретации рентгенограмм [178, 281, 282, 308, 339, 376]. Внедрение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) позволило повысить качество верификации ВП (в том числе, у лиц с ХСН), однако применение данного метода не может рассматриваться в качестве рутинной альтернативы стандартной рентгенографии (РГ) ОГК [377, 241, 474].

Общепринятые лабораторные методики в рассматриваемой группе пациентов с недостаточностью кровообращения также обладают низкой информативностью. Типичный для молодых больных с ВП системный воспалительный ответ у лиц старших возрастных групп зачастую не регистрируется вследствие низкой иммунной реактивности, при этом соответствующие показатели гемограммы (уровень лейкоцитов и их незрелых форм) могут оставаться в пределах интервала референсных значений [127, 133, 154, 156].

Объективные трудности стандартных методов диагностики ВП у пожилых пациентов с ХСН обусловливают необходимость поиска высокочувствительных, специфичных и воспроизводимых тестов, к которым относится определение биомаркеров различного спектра (воспаления, кардиальной дисфункции) [121, 170, 186, 339, 405, 410, 412].

Биомаркеры воспаления являются эталонными при изучении любой инфекционной нозологии, в том числе, пневмонии. К наиболее исследованным из них относятся С-реактивный белок (С-РБ), прокальцитонин (ПКТ), фактор некроза опухоли α (ФНОα) и интерлейкины, в частности, интерлейкин-6 (ИЛ-6). Рядом авторов продемонстрировано достоверное повышение их сывороточных концентраций у лиц с ВП [28, 78, 99, 162, 173, 181, 257, 319, 342]. В отдельных субпопуляциях пациентов для подтверждения/исключения пневмонии и ее дифференциальной диагностики с другими нозологиями предложены пороговые значения этих биомаркеров, характеризующиеся различной чувствительностью и специфичностью метода [162, 185, 345, 357, 391, 451].

В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь высоких сывороточных концентраций С-РБ, ПКТ, ФНОα и ИЛ-6 с более тяжелым, осложненным течением заболевания, а также корреляция данных показателей с рангом итоговой оценки статуса пациента по диагностическим шкалам, определяющим необходимость стационарного лечения и госпитализации в ОРИТ [36, 99, 248, 257, 273, 325, 362, 462, 464].

С целью оптимизации этиологической диагностики ВП отдельными учеными предприняты попытки сопоставления результатов микробиологической верификации возбудителей и определения рассматриваемых биомаркеров воспаления, которые, однако, оказались чрезвычайно вариабельными и не всегда достоверными [152, 173, 181, 188, 219, 452].

В некоторых работах продемонстрирован анализ сывороточного уровня искомых белков в динамике на фоне стандартного лечения ВП [102, 152, 239, 409, 417, 440, 444]. Серийное определение отдельных биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ) предложено для оценки эффективности системной АБТ с целью предупреждения ее необоснованной пролонгации и селекции антибиотикорезистентности [106, 123, 126, 236, 291].

Наконец, рядом авторов проанализирована прогностическая ценность С-РБ, ПКТ, ФНОα и ИЛ-6 при ВП [181, 257, 269, 362, 365, 402]. Продемонстрирована статистически значимые корреляции повышения их исходного уровня с бóльшим риском летальности в различные сроки [99, 101, 140, 190, 248, 257, 264, 409, 439].

В свою очередь, патогенетические механизмы ХСН ассоциированы с многообразием специфических биомаркеров кардиальной дисфункции, классическими примерами которых являются креатинфосфокиназа МВ, тропонины, аргинин-вазопрессин, копептин, проадреномедуллин, натрийуретические пептиды (НУП). Повышение их уровня в сыворотке крови, как правило, сопровождает развитие и прогрессирование недостаточности кровообращения [118, 360, 430].

Однако наиболее изученными из них определенно считаются представители «семейства» НУП. В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь уровня секреции данных биомаркеров с выраженностью клинических проявлений и тяжестью течения синдрома ХСН, с эхокардиографическими характеристиками различных типов дисфункции миокарда, с прогнозом заболевания, включающим, помимо летальности, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2, 24, 57, 209, 253, 265, 275, 363, 393, 397, 461]. Для рутинной практики валидированы доступные лабораторные тесты определения сывороточных концентраций НУП со стандартизацией пороговых значений биомаркеров, эффективных для подтверждения/исключения диагноза [45, 95, 459].

Следует отметить, что в литературе представлены сведения о непосредственном влиянии ХСН на концентрации острофазовых белков у лиц без инфекционно-воспалительных заболеваний, а у больных с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) описаны изменения содержания в крови некоторых показателей, отражающих дисфункцию миокарда [37, 44, 49, 64, 66, 93, 170, 306, 337, 343, 397, 411].

Таким образом, анализ потенциальных возможностей дополнительного определения различных биомаркеров в стандартном клиническом алгоритме верификации пневмонии с другими инфекциями дыхательных путей (ИДП) и декомпенсацией ХСН является актуальным.

Степень разработанности темы. Наряду с тем, что принципы клинической, рентгенологической, микробиологической и лабораторной диагностики ВП стандартизированы и активно используются в рутинной пульмонологической практике, подходы к верификации данного заболевания в отдельных субпопуляциях пациентов, в том числе с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, изучены не в полной мере [18, 233, 385]. В доступной литературе представлено ограниченное число исследований, посвященных дифференциальной диагностике пневмонии и декомпенсации ХСН, а предложенные диагностические модели отличаются по набору признаков-предикторов и характеризуются вариабельной эффективностью [170, 339, 450].

Упомянутые выше биомаркеры воспаления и кардиальной дисфункции также достаточно хорошо изучены, однако комплексная оценка их диагностической ценности при ВП, возникшей на фоне ХСН, не проводилась. Определение биомаркеров различного спектра, как правило, выполнялось изолированно на отдельных субпопуляциях больных ВП, другими инфекциями дыхательных путей (ИДП), ХСН. При анализе их эффективности для дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН были получены достаточно противоречивые результаты: аналогичные пороговые концентрации данных белков соответствовали вариабельным уровням чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости [116, 170, 176, 224, 339, 354, 417, 450, 458, 460]. Данные факты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения возможностей дополнительного использования биомаркеров различного профиля активности (воспаления, кардиальной дисфункции) в рутинном алгоритме диагностики ВП у лиц с ХСН.

Особенности этиологии ВП изучались среди пациентов пожилого и старческого возраста в ряде зарубежных исследований [148, 156, 216, 310]. Однако на долю больных с сопутствующей ХСН в них приходилось менее 40%. Кроме того, большинство исследований включало ограниченный круг методов верификации возбудителей ВП (как правило, культуральные).

Цель исследования

Оптимизация диагностики и лечения ВП у пациентов с сопутствующей ХСН на основании комплексного исследования сывороточных биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции, микробиологических, эхокардиографических и рентгенологических методов.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинико-лабораторные особенности ВП у лиц с сопутствующей ХСН.
2. Сравнить диагностическую ценность РГ ОГК и МСКТ ОГК для верификации диагноза ВП на фоне ХСН.
3. Проанализировать в динамике функциональные изменения миокарда у пациентов с ХСН при развитии ВП.
4. Исследовать уровни и оценить динамику сывороточных биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции у больных ВП и сопутствующей ХСН на фоне лечения.
5. Оценить диагностическую значимость количественного определения сывороточных биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции для верификации диагноза ВП у лиц с ХСН.
6. Провести анализ частоты назначения и расчет прямых затрат, связанных с необоснованным использованием системной АБТ пациентам с ХСН.
7. Разработать и протестировать алгоритм дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН, направленный на сокращение необоснованного использования антимикробных препаратов (АМП).

8. Изучить структуру возбудителей нетяжелой ВП у лиц с сопутствующей ХСН.

Научная новизна исследования

Впервые:

Проведено проспективное исследование диагностической точности РГ ОГК в сравнении с МСКТ ОКГ для верификации диагноза ВП у пациентов с сопутствующей ХСН. Выявлена низкая специфичность РГ ОГК в данной популяции пациентов.

Выполнена комплексная оценка диагностической значимости сывороточных биомаркеров воспаления – С-РБ, ПКТ, ФНОα, ИЛ-6 и кардиальной дисфункции – мозговой натрийуретический пептид (МНУП) при ВП у лиц с сопутствующей ХСН. Показано значимое повышение уровня ряда биомаркеров воспаления (СРБ, ПКТ, ИЛ-6) и МНУП при развитии ВП. Продемонстрирована наиболее высокая информативность С-РБ в диагностике ВП и декомпенсации ХСН.

В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании подтверждена эффективность и безопасность алгоритма дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН, основанного на количественном определении С-РБ у лиц с сопутствующей ХСН.

Проведено фармакоэпидемиологическое и клинико-экономическое исследование, продемонстрировавшее высокую долю нерационального назначения АМП и необоснованного повышения медицинских затрат у лиц с ХСН при подозрении на ВП.

С использованием комплексной микробиологической диагностики (культуральное исследование, экспресс-тесты, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени) изучена этиология ВП у пациентов с сопутствующей ХСН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены клинико-лабораторные особенности ВП, развивающейся на фоне ХСН, показана недостаточная информативность рутинных методов исследования (в том числе РГ ОГК) в диагностике заболевания у данной категории больных и дифференциальной диагностике с декомпенсацией ХСН.

Показано значимое негативное влияние ВП на функциональные показатели работы сердца (фракция выброса левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии), что может являться основанием для пересмотра и коррекции терапии, сопутствующей ХСН.

Выявлены сывороточные биомаркеры воспаления и кардиальной дисфункции, уровень которых значимо возрастает у лиц с ХСН при развитии ВП. Проведен сравнительный анализ их чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике ВП и декомпенсации ХСН с выбором наиболее информативного лабораторного маркера и определением его порогового значения.

Установлена высокая частота необоснованного назначения АМП, обусловленная ошибочной диагностикой ВП у лиц с сопутствующей ХСН, продемонстрированы возможности существенного сокращения прямых медицинских затрат на ведение данной категории больных в стационаре.

Разработан и протестирован алгоритм диагностики нетяжелой ВП, возникшей на фоне ХСН, основанный на дополнительном количественном определении С-РБ в сыворотке крови, что позволяет значительно сократить необоснованное назначение системных АМП у данной категории больных.

На основании изучения структуры возбудителей разработаны предложения по оптимизации микробиологической диагностики ВП у лиц с ХСН и рекомендации по выбору антибиотиков (АБ) для эмпирической АБТ.

Методология, материалы и методы исследования

Диссертационная работа состояла из трех этапов. На первом этапе проводилось когортное проспективное исследование диагностической ценности сывороточных биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6, ФНОα) и

кардиальной дисфункции (МНУП) у 70 больных с предполагаемым клиническим диагнозом ВП и подтвержденной ХСН. У всех пациентов, наряду с рутинными процедурами, определялся уровень сывороточных биомаркеров, наиболее эффективные из которых затем были включены в новый алгоритм диагностики ВП при ХСН. Второй этап работы представлял собой сравнительное рандомизированное исследование, в котором участвовали 160 пациентов с ВП и ХСН, случайно распределенные в две группы в соотношении 1:1. В первой группе системная АБТ назначалась в зависимости от результатов определения диагностически эффективных биомаркеров, во второй группе – в соответствии с рутинной практикой. Третья часть работы включала проспективное исследование этиологии ВП у 50 госпитализированных больных с сопутствующей ХСН с использованием различных микробиологических методов исследования (культуральное, молекулярно-генетическое, экспресс-тесты на клинически значимую антигенурию).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием свободной программной среды для статистических расчётов и графики R v.3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и статистического пакета Statistica 6.0.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХСН рутинный алгоритм диагностики ВП, основанный на стандартных методах клинической, рентгенологической и лабораторной оценки, характеризуется недостаточной эффективностью и может приводить к гипо- и гипердиагностике заболевания.

2. Развитие ВП на фоне ХСН сопровождается выраженным и статистически значимым повышением сывороточных концентраций ряда биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6) и кардиальной дисфункции (МНУП) с последующим достоверным снижением их уровня после лечения.

3. У пациентов с ХСН наиболее эффективным сывороточным биомаркером для дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации сердечной недостаточности является С-РБ.

4. Применение диагностического алгоритма, основанного на определении уровня С-РБ в сыворотке крови у пациентов с предполагаемой ВП и сопутствующей ХСН, позволяет существенно снизить частоту необоснованного назначения системных АБ.

5. Основными возбудителями нетяжелой ВП у лиц с сопутствующей ХСН являются *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и респираторные вирусы (метапневмовирус, коронавирус и другие).

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается соответствием дизайна исследования поставленным цели и задачам, наличием достаточной и репрезентативной выборки пациентов, корректным выбором методов статистической обработки данных.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО, госпитальной терапии, факультетской терапии, общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО, терапии педиатрического и стоматологического факультета, пропедевтики внутренних болезней, клинической фармакологии, управления и экономики фармации, НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Основные результаты работы представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе, на 25, 26 и 29 Европейских конгрессах по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Копенгаген, 2015 г.; Амстердам, 2016 г.; Амстердам, 2019 г.); Ежегодных конгрессах Европейского респираторного общества (Милан, 2017 г.; Париж, 2018 г.); Ежегодных конгрессах Европейского общества кардиологов «Сердечная недостаточность» (Вена, 2018 г.; Афины, 2019 г.); XXIII, XXIV XXV и XXVII Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Казань, 2013 г.; Москва, 2014 г.; Москва, 2015 г.; Санкт-Петербург, 2017 г.), IX Научно-

практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины» (Москва, 2017 г.), XIII Национальном конгресс терапевтов (Москва, 2018 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей научных работников: 14.01.25 – пульмонология (области исследования в пункте 4) и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (области исследования в пунктах 17 и 18).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационной работы используются в лечебно-диагностическом процессе в отделениях кардиологического, пульмонологического и терапевтического профиля ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в выполнении всех этапов диссертационного исследования, включая анализ данных литературы, разработку дизайна, формирование групп сравнения, наблюдение пациентов, проведение статистического анализа полученных данных и их интерпретацию, подготовку публикаций, формирование выводов и практических рекомендаций.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 33 научные работы, в том числе, 13 работ в журналах, рекомендованных ВАК, из них 5 – в изданиях, индексируемых в международных базах данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 309 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований с материалами и методами, результатами и их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 477 источников, в том числе 90 отечественных и 387 иностранных. Работа иллюстрирована 57 таблицами и 51 рисунком.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Клинико-прогностическое значение сочетания внебольничной пневмонии и хронической сердечной недостаточности

ВП широко распространена в развитых странах мира и относится к числу наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний, составляя до 1% всех случаев госпитализации. Согласно результатам ряда зарубежных исследований, заболеваемость пневмонией в зависимости от возраста варьируется от 1 до 44‰ в различных странах и наиболее высока у лиц старших возрастных групп [87, 129]. В Европе данный показатель колеблется от 1 до 11 случаев на 1000 взрослого населения и постепенно увеличивается [134, 386]. В США он соответствует 12-15 случаев на 1000 взрослого населения (в абсолютных единицах – более 5 миллионов случаев в год), из которых не менее 1,2 миллиона больных требует стационарного лечения [163, 378]. Среднегодовая заболеваемость ВП в России в последние годы составляет 14-15‰. Согласно официальным статистическим данным Минздравсоцразвития России, в 2010г. было зарегистрировано 414,3 случаев пневмонии на 100 тыс. взрослого населения. Ежегодно отмечается постепенное, но неуклонное повышение данного показателя [70].

Летальность при ВП у амбулаторных больных не превышает 5%, в стационаре соответствует приблизительно 8-10%, в ОРИТ составляет более 22%, а среди пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, приближается к 40% [134, 471, 472]. Наименьшая летальность отмечается у лиц молодого и среднего возраста и не превышает 1-3%. В старших возрастных группах данный показатель может достигать 37% и увеличивается с каждой декадой жизни. В гериатрической популяции ВП является причиной каждой

второй смерти от инфекционных заболеваний и составляет 90% летальных исходов от респираторных инфекций у лиц старше 64 лет [70, 87].

К основным факторам, определяющими риск развития и прогноз при ВП, относятся: пожилой возраст, статус курения, употребление алкоголя, прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, атипичные нейролептики, ингибиторы протонной помпы и др.), а также сопутствующие заболевания, одним из которых является ХСН [81, 131, 302, 328, 386].

В начале XXI века недостаточность кровообращения регистрировалась приблизительно у 5 миллионов американцев и 10 миллионов жителей Европы [246, 381]. В развитых странах заболеваемость ХСН в общей популяции составляет около 1-2% и приближается к 5-10 случаев на 1000 человек-лет, достоверные же данные о распространенности этого синдрома среди населения развивающихся стран отсутствуют [311]. Прогноз у данной категории больных по-прежнему остается неблагоприятным: летальность в течение одного года после развития ХСН варьируется от 11 до 43%, в течение двух лет составляет 21-49%, в течение 5 лет соответствует 41-65%, а в течение 10 лет превышает 80% [297, 311].

Сочетание ХСН и ВП является крайне неблагоприятным фактором, взаимно отягощающим течение обоих заболеваний, особенно у пациентов старших возрастных групп [385]. Недостаточность кровообращения считается одним из наиболее распространенных коморбидных состояний при ВП [328, 426]. В свою очередь, ХСН повышает риск развития ВП [17, 477]. Патогенетически данный феномен обусловлен скоплением в просвете альвеол транссудата с последующим нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения и снижением микробного клиренса [143]. ХСН, как и большинство других коморбидных состояний, является предиктором более тяжелого течения ВП, требующего стационарного лечения у лиц пожилого возраста [105, 213, 220, 331].

Наличие ХСН – независимый фактор, повышающий вероятность смерти у пациентов с пневмонией [343, 470, 471]. При этом тяжесть недостаточности

кровообращения в соответствии с функциональным классом (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов положительно коррелирует с показателем летальности [163, 433].

Одним из фактов, подтверждающих высокую значимость ХСН в оценке течения и вероятности неблагоприятного исхода ВП, можно считать включение данного синдрома в прогностическую шкалу Pneumonia Outcomes Research Team (PORT). Данная шкала применяется с целью оценки класса риска и прогноза ВП, а также выбора места лечения пациента (амбулаторно или стационарно) на основании определения 20 параметров, в том числе, некоторых коморбидных заболеваний, к которым относится и недостаточность кровообращения [177, 433].

Не менее значимым в характеристике особенностей ВП у пациентов, страдающих ХСН, является оценка влияния основного заболевания на течение самой кардиальной дисфункции. В ряде случаев пневмония позиционируется в качестве патологического состояния, коморбидного данному синдрому, повышающего вероятность госпитализации и увеличивающего риск летальности (как внутрибольничной, так и в более отдаленные сроки) [3, 52, 296, 338].

Течение ВП может быть связано с развитием различных кардиальных осложнений, что наиболее характерно для лиц пожилого возраста и пневмококковой этиологии заболевания [163, 384]. Впервые манифестирующая недостаточность кровообращения и декомпенсация длительно существующей ХСН занимают среди них лидирующие позиции, значительно превосходя по частоте возникновения аритмии, нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда [141]. При этом развитие и манифестация кардиальных осложнений ВП, в том числе декомпенсация ХСН, могут отмечаться как в период госпитализации пациента, так и в течение нескольких месяцев после выписки из стационара. Доказано повышение риска выявления недостаточности кровообращения даже в течение 10 лет после перенесенной пневмонии, особенно у лиц старше 65 лет [389]. Возникновение любых сердечно-

сосудистых нарушений на фоне ВП значительно ухудшает прогноз и достоверно повышает уровень летальности [97, 141, 151, 388, 251, 467].

1.2. Рутинные методы диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности

1.2.1. Особенности клинического течения внебольничной пневмонии

Диагностика ВП на фоне ХСН представляет определенные трудности, так как наличие недостаточности кровообращения нередко маскирует клиническую картину основного заболевания и затрудняет его своевременную верификацию [87]. Этот факт, вероятно, обусловлен как особенностями конкретного контингента больных (преимущественно лица пожилого и старческого возраста), так и непосредственным влиянием патогенетических механизмов ХСН на течение ВП.

Типичные проявления недостаточности кровообращения, включающие одышку, утомляемость, тахикардию, тахипноэ, хрипы в легких при аускультации, скопление жидкости в плевральной полости, могут быть обусловлены и течением ВП [218].

Наиболее сложной в интерпретации жалобой, вероятно, следует считать одышку [233, 450]. Исследования, связанные с оценкой клинической значимости данного симптома при его внезапном возникновении у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста, показывает, что частота выявляемости декомпенсированной недостаточности кровообращения составляет приблизительно 50% [448].

Развитие ВП на фоне ХСН затрудняет клиническую диагностику степени дыхательной недостаточности и тяжести кардиальной дисфункции при использовании теста с 6-минутной ходьбой [287, 330]. Взаимное влияние патогенетических механизмов обоих заболеваний может снижать информативность данного теста и делает невозможным его достоверное использование в клинической практике, в частности, для повторной оценки ФК на фоне лечения.

Контингент больных с недостаточностью кровообращения представлен преимущественно лицами старших возрастных групп. Одним из факторов, определяющих их предрасположенность к развитию ВП, является возрастная структурно-функциональная инволюция дыхательной системы, приводящая к интенсификации работы дыхательных мышц. [234]. Наличие ХСН еще более усугубляет имеющуюся респираторную дисфункцию. Заполнение просвета альвеол транссудатом препятствует поддержанию нормального микробного клиренса и увеличивает вероятность развития бактериальной инфекции [143]. Описанные выше изменения также способствуют подавлению кашлевого рефлекса, нарушению экспекторации мокроты и повышенному риску аспирации орофарингеального и желудочного содержимого у пожилых больных [38, 234, 413].

Отличительной особенностью ВП у пациентов с неблагоприятным коморбидным фоном (в том числе, страдающих ХСН) является быстрое прогрессирование патологического процесса в легких. Данный факт, вероятно, обусловлен неспецифичностью представленных симптомов, что может существенно затруднять при первичном обследовании адекватную оценку тяжести течения заболевания и своевременное назначение эффективной терапии [105].

Клиническая картина ВП у лиц старших возрастных групп крайне разнообразна и может меняться от классической (манифестной) до атипичной (стертой). Так, в метаанализе, включавшем 7 независимых исследований, частота выявления отдельных жалоб составила: кашель – 49-81%, одышка – 38-82%, лихорадка – 12-76%, экспекторация мокроты – 12-76%, плевральная боль – 9-43%, нарушение психического статуса – 12-45% случаев [285].

R. Zalacain и соавт. было показано, что ВП в пожилом возрасте не сопровождается кашлем у 19%, лихорадкой – у 24%, одышкой – у 30%, продукцией мокроты – у 34%, плевральной болью – у 57% больных. При этом типичное сочетание таких симптомов как кашель, экспекторация мокроты и плевральная боль выявлялось лишь в 30% случаев [156]. Наряду с этим следует

помнить, что клиническая картина ВП у пожилых лиц иногда включает внелегочные проявления (тошнота, рвота, диарея). Заболевание также может манифестировать нарушениями психического статуса (делирий, спутанность, отсутствие сознания), которые регистрировались в 45% случаев. Напротив, классическая триада симптомов ВП (лихорадка, кашель, одышка) отмечалась не более чем у трети исследуемых [288].

1.2.2. Этиологическая верификация диагноза внебольничной пневмонии

Несмотря на широкий спектр диагностических тестов, точная идентификация возбудителей ВП по-прежнему остается значимой проблемой как для врачей-клиницистов, так и для микробиологов. Установить этиологический диагноз заболевания, по данным разных авторов, не представляется возможным в 40-60 % случаев [215, 234, 288]. У лиц старших возрастных групп данный показатель может превышать 70% [289]. Даже в большинстве проспективных исследований, непосредственной целью которых являлась верификация ИНДП у лиц пожилого и старческого возраста всеми доступными микробиологическими методами, определенный или предполагаемый возбудитель был идентифицирован менее чем у 60% пациентов [216, 217, 221].

Столь низкий уровень эффективной этиологической диагностики ВП у данной категории больных во многом обусловлен возрастными анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы. Угнетение кашлевого рефлекса у пожилых лиц препятствует экспекторации мокроты, которая может полностью отсутствовать или отделяться в количестве, недостаточном для бактериоскопического и культурального исследования. Почти у половины пациентов с ВП пожилого и старческого возраста продукция мокроты либо исходно невозможна, либо проблематичным оказывается своевременное получение ее репрезентативного образца [215].

Кроме того, учитывая более высокую вероятность бактериальной колонизации ротоглотки, у лиц старших возрастных групп при исследовании

мокроты следует тщательно дифференцировать этиологически значимых возбудителей ВП от колонизирующих микроорганизмов. Используемые в клинической практике инвазивные методы диагностики (оптоволоконная бронхоскопия с защищенной браш-биопсией, бронхоальвеолярный лаваж) не могут рутинно применяться у данной категории пациентов вследствие преобладания у большинства больных потенциального риска проведения процедуры над ее диагностической ценностью [288, 320].

Учитывая объективные трудности при выполнении культурального исследования мокроты, у лиц пожилого и старческого возраста все более перспективным становится использование простых методик детекции антигенов *S. pneumonia)* и *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче, а также вируса гриппа в респираторных образцах [222, 223, 313].

Значение культурального исследования крови у большинства пациентов с ВП пожилого и старческого возраста в стандартном диагностическом алгоритме невелико, поэтому его применение должно быть выборочным [255, 422]. Использование методов амплификации нуклеиновых кислот также ограничено ввиду низкой распространенности атипичных возбудителей у данной категории больных [148, 156, 221, 289, 373].

A.A. El-Solh и соавт. не подтвердили достоверное влияние ХСН на этиологию ВП у пожилых пациентов, поэтому результаты этиологической верификации диагноза в этой возрастной категории могут экстраполироваться и на группу больных с сопутствующей недостаточностью кровообращения [221]. Частота выявления ключевых возбудителей ВП у них составляла: *S. pneumoniae* – 14-53%, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) – 6-20%, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) – 1-17%, *L. pneumophila* – 3-9,5%, *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) – 2-9%, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) – 1-7,5%, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) – 0,7-5%, респираторные вирусы – 5-15% случаев [148, 156, 157, 216, 221, 234, 289, 373].

Следует отметить, что для оптимизации результатов идентификации возбудителей ВП у лиц пожилого и старческого возраста в стационаре

необходимо использовать все микробиологические методы, необходимые и доступные в конкретной клинической ситуации.

1.2.3. Рентгенологическая и лабораторная диагностика внебольничной пневмонии

Одним из самых точных методов верификации ВП является рентгенологическое исследование ОГК. Тем не менее, по данным отдельных авторов, удельный вес случаев бесспорного рентгенологического подтверждения ВП у взрослых больных не превышает 41-55% [308].

Лица пожилого и старческого возраста с различными сопутствующими заболеваниями нуждаются в более скрупулезном подходе к стандартному диагностическому алгоритму вследствие атипичной клинической картины заболевания, низкой чувствительности и специфичности классических приемов перкуссии и аускультации, а также высокого риска гипердиагностики ВП [288, 324].

Однако возможности применения РГ ОГК в верификации пневмонии в старших возрастных группах имеют ограничения. Данный факт, как правило, обусловлен рутинным выполнением снимка только в прямой проекции, субоптимальным его качеством, техническими сложностями использования дополнительных вариантов укладки больного, что затрудняет корректную визуализацию имеющихся изменений [282, 308]. Деформация грудной клетки, мышечная слабость, неврологические нарушения, часто встречающиеся в пожилом возрасте, могут препятствовать выполнению форсированного вдоха, необходимого для получения четкого изображения легочного паттерна [281].

Применяемая в стандартном режиме РГ ОГК у пациентов с ХСН не всегда достаточно информативна, особенно при выявлении билатеральных инфильтративных изменений в паренхиме легких, что затрудняет дифференциальную диагностику патологических процессов кардиального и респираторного генеза [339].

Определенные затруднения в рентгенологической верификации ВП у лиц пожилого и старческого возраста могут быть связаны с потенциальными

ошибками в оценке давности представленных изменений паренхимы, корней легких и плевры. Дифференцированный подход к выявлению острых, впервые возникших инфильтративных теней альвеолярного или интерстициального происхождения, а также различных нарушений прозрачности легочных полей и рисунка остаточного характера у данной категории больных наиболее проблематичен вследствие возрастных особенностей регресса патологического процесса в респираторном тракте [86, 90, 178].

Так, при изучении сроков положительной рентгенологической динамики у 74 пожилых пациентов (средний возраст – 79,0±5,2 лет) с подтвержденной бактериальной ВП полное разрешение пневмонической инфильтрации через 3 недели отмечалось у 35%, через 6 недель – у 58%, через 9 недель – у 68% и через 12 недель – у 76% больных. При этом патологические изменения в паренхиме легких через 6 недель регистрировались в 31%, через 9 недель – в 19% и через 12 недель – в 11% случаев [376]. Таким образом, появление неспецифичных респираторных симптомов ИНДП через 1,5-2,5 месяца после перенесенной ВП у 10-30% больных пожилого и старческого возраста после выполнения РГ ОГК может быть ошибочно расценено как новый эпизод заболевания.

Внедрение в клиническую практику метода МСКТ ОГК, который позволяет дифференцировать изменения паренхимы легких и сосудистого паттерна, способствовало существенному повышению качества рентгендиагностики ВП, особенно у пациентов с различной коморбидной патологией, в том числе, с ХСН [241, 377, 474].

При сравнении диагностической ценности обоих методов было показано, что более 30% пневмоний, подтвержденных МСКТ ОГК, являлись на момент исследования рентгеннегативными, а двусторонние инфильтративные изменения при РГ ОГК регистрировались почти в три раза реже, чем при МСКТ (23% и 62% случаев соответственно) [243].

Назначение МСКТ ОГК с целью диагностики ВП особенно актуально для лиц пожилого и старческого возраста, а также для лежачих и обездвиженных

больных. Невозможность выполнения снимка в боковой проекции в сочетании с высоким стоянием купола диафрагмы, который может перекрывать значительную часть переднего и базального отделов легочного поля, затрудняет интерпретацию и повышает вариабельность межэкспертной оценки полученных результатов даже среди квалифицированных рентгенологов [281].

Как уже упоминалось ранее, наличие декомпенсированной ХСН является независимым фактором, затрудняющим интерпретацию рентгенограмм при дифференциальной диагностике патологических изменений кардиогенного и некардиогенного (респираторного) генеза и, вероятно, может рассматриваться в качестве показания для дополнительного назначения МСКТ [339].

Подытоживая изложенное выше, следует отметить, что ограничения технического характера, недостаточная информативность и достоверность полученных результатов лимитируют использование рутинной РГ ОГК в диагностическом алгоритме при ВП, возникшей на фоне ХСН. В то же время дополнительное назначение МСКТ целесообразно в сомнительных случаях, а также при осложненном или прогрессирующем течении заболевания.

Лабораторная диагностика пневмонии у больных с ХСН также связана с объективными трудностями. Для пожилых пациентов характерна дисрегуляция взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов и неадекватная реактивность иммунной системы. У данной группы пациентов отмечается ассоциированное с возрастом отсутствие или снижение системного воспалительного ответа, а также смещение и «растянутость» его во времени [127, 133].

Одним из лабораторных критериев синдрома системного воспалительного ответа является повышение уровня лейкоцитов периферической крови $>12\times10^9$/л и/или выявление в лейкоформуле >10% незрелых форм [155]. Данная реакция типична для молодых лиц, однако не всегда регистрируется при ВП, возникшей в более старшем возрасте [154]. Так, по данным R. Zalacain и соавт., лейкоцитоз $>15\times10^9$/л отмечался лишь у 39%, а уровень палочкоядерных нейтрофилов ≥3% – у 59% пожилых пациентов с

пневмонией [156]. В то же время при сравнительном анализе, проведенном у больных старших возрастных групп с двусторонними инфильтративными изменениями в легких кардиогенного и некардиогенного генеза, статистически значимых различий по первому показателю гемограммы вообще выявлено не было [339].

1.3. Определение биомаркеров в диагностике внебольничной пневмонии и хронической сердечной недостаточности

Недостаточная эффективность стандартных алгоритмов диагностики ВП у пациентов с ХСН предполагает поиск высокочувствительных и специфичных тестов, к которым относится определение биомаркеров [85, 170, 339]. Согласно дефиниции Национального института здравоохранения США биомаркер (биологический маркер) – это объективно измеряемый и оцениваемый параметр, который может использоваться в качестве индикатора физиологического или патологического биологического процесса, а также фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство [121]. То есть, в прикладном медицинском аспекте это понятие включает целый ряд объективных показателей состояния пациента, точное определение которых возможно и хорошо воспроизводимо [410]. В клинической практике данные параметры могут использоваться для оптимизации алгоритмов диагностики, оценки динамики течения заболевания и предикции ближайшего и отдаленного прогноза.

1.3.1. Исследование С-реактивного белка сыворотки крови

С-РБ был идентифицирован и описан в 1930 г. как первый острофазовый белок, предложенный в качестве диагностического теста при пневмококковой пневмонии [12; 291, 298, 441]. Он является ранним неспецифическим, но чувствительным маркером воспаления и тканевого повреждения, уровень которого быстро повышается в 10-100 раз за счет индукции синтеза в гепатоцитах цитокинами в ответ на системное воздействие инфекционного агента, после чего начинает динамично уменьшаться при нивелировании этого воздействия [1, 130, 150, 231, 411]. В то же время гиперпродукция данного

белка регистрируется и при некоторых неинфекционных заболеваниях [150, 183, 195]. Референсные значения С-РБ, как правило, не выходят за пределы 10 мг/л. Данный уровень считается пороговым для исключения системного воспаления [123].

1.3.1.1. Определение С-реактивного белка при внебольничной пневмонии

Появление возможности количественного определения С-РБ определило необходимость ранжирования его концентраций для подтверждения пневмонии [298]. По мнению большинства экспертов, наиболее целесообразно использовать С-РБ для верификации сомнительных случаев ВП (при ее клинической вероятности не менее 10%) и дифференцирования заболеваний со сходными симптомами (острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), бронхиальная астма, обострение хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), туберкулез легких, декомпенсация ХСН) [100, 130, 166, 228, 231, 327, 345, 391].

Рядом авторов были предложены различные пороговые концентрации биомаркера: от 20 мг/л до 200 мг/л. При этом их диагностическая ценность существенно отличалась: чувствительность метода варьировалась от 36% до 94%, специфичность – от 44% до 96%. Более того, статистические характеристики одного и того же пограничного уровня биомаркера у отдельных авторов также колебались. Данный факт, по-видимому, обусловлен различиями в дизайне проводимых исследований [92, 162, 185, 192, 208, 327, 345, 357, 391, 423, 427, 451].

Прикладное значение С-РБ при ВП заключается в первую очередь в повышении эффективности клинической верификации заболевания, что было доказано при дополнении стандартного диагностического алгоритма определением уровня искомого белка [92, 185, 327, 451].

Целый ряд исследований посвящен анализу взаимосвязей показателя С-РБ с результатами оценки тяжести течения и прогноза ВП (в том числе, по диагностическим шкалам) и наличием показаний для стационарного лечения

пациента (в том числе, в ОРИТ) [53; 56; 99; 102; 104; 142, 177; 180, 181; 303, 378; 464].

Отдельными авторами была продемонстрирована положительная корреляция уровня биомаркера с итоговым баллом по шкале CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure), а также статистически значимые различия по данному показателю в зависимости от тяжести течения заболевания (0-2 балла и 3-5 баллов) [114, 153, 464]. Наряду с этим была выявлена достоверная прямо пропорциональная зависимость между уровнем биомаркера при ВП и классом PORT (163±88 мг/л, 200±104 мг/л, 232±139 мг/л, 220±140 мг/л, 320±126 мг/л для I, II, III, IV и V класса соответственно, $p<0,001$; I-III класс PORT (180±97 мг/л) и IV-V класс PORT (236±139 мг/л), $p<0,001$). Также были показаны различия по его концентрации у лиц, госпитализированных в ОРИТ и не нуждавшихся в интенсивной терапии (270±163 мг/л и 94±111 мг/л соответственно, $p<0,001$) [362, 462].

Наряду с этим в литературе представлены противоположные данные, не подтвердившие соответствие уровня биомаркера результатам стратификации тяжести и прогноза ВП. [69, 96, 181, 185, 391, 409, 452].

В ряде исследований было доказано прогностическое значение С-РБ для рентгенологического подтверждения пневмонии [327, 423].

При этиологической диагностике ВП исходно низкие концентрации биомаркера ассоциировались с риском ее неудачи, а более высокие регистрировались при выявлении бактериальной инфекции и бактериемии [16, 117, 173, 267, 290, 357, 362, 462, 464]. При выявлении отдельных возбудителей пневмонии были получены вариабельные, зачастую перекрывающие друг друга результаты определения С-РБ: *S. pneumoniae* – 127,3мг/л-292 мг/л, *L. pneumophila* – 127,5 мг/л-252 мг/мл, *H. influenzae* – 103,5 мг/л-125 мг/л; *M. pneumoniae* – 47 мг/л-139 мг/л, *C. pneumoniae* – 98,7 мг/л-200 мг/л; энтеробактерии – 101,8 мг/л-201 мг/л, респираторные вирусы – 28 мг/л-154 мг/л [33, 152, 162, 173, 181, 188, 298, 462].

С учетом изложенного выше большинство авторов скептически оценивали возможность использования С-РБ в качестве предиктора этиологии ВП, так как его уровень в сыворотке определяется не только влиянием возбудителя [130, 290, 291].

В различных исследованиях было показано, что высокие исходные концентрации биомаркера ассоциировались с более медленной динамикой состояния пациента, пролонгацией сроком госпитализации и выздоровления, а также значительным риском терапевтической неудачи (ТН). [99, 102, 153, 168, 291, 298, 301, 400]. Быстрое снижение уровня С-РБ, как правило, свидетельствовало об адекватном лечении ИНДП [229, 291, 353]. При этом предшествующая АБТ не влияла на исходные концентрации биомаркера (в отличие, например, от ПКТ), что повышало его диагностическую ценность [110, 172, 173, 291]. Кроме того, определение С-РБ в динамике позволяло оценивать эффективность АБТ при ВП и, тем самым, сокращать ее сроки [79, 123, 291].

Прогностическая ценность биомаркера при пневмонии оценивалась по показателю летальности [110, 142, 269, 396, 438]. В некоторых исследованиях было продемонстрировано уменьшение риска смерти больных при относительно невысоких исходных концентрациях С-РБ [110, 101, 142, 409]. Наряду с этим прогностически благоприятным оказалось быстрое снижение уровня биомаркера в динамике серийных измерений на фоне лечения ВП [142, 152, 238, 250]. В то же время представлено достаточно данных, указывающих на отсутствие достоверной связи между показателями С-РБ и летальностью при пневмонии, что может свидетельствовать о нецелесообразности использования этого биомаркера для оценки прогноза [181, 152, 231, 463].

1.3.1.2. Определение С-реактивного белка при сердечной недостаточности

Первое упоминание об исследовании С-РБ при ХСН датируется 1956 г. [210]. Однако широкое его тестирование стало возможным после внедрения высокочувствительного количественного метода анализа. При скрининге исходно асимптоматичных лиц было продемонстрирована прямая зависимость между базовой концентрацией С-РБ и риском возникновения ХСН в последующие годы [109, 113, 304, 418, 434,]. Также были предложены различные пороговые уровни биомаркера для предикции недостаточности кровообращения: ≥3 мг/л, >3 мг/л, ≥5 мг/л и >7 мг/л [262; 304; 314; 323; 340; 476]. При этом относительный риск (ОР (доверительный интервал (ДИ) 95%)) ее развития был прямо пропорционален квантилю базовой концентрации С-РБ в популяции: 1,15 (0,85-1,56), 1,34 (0,99-1,8), 1,79 (1,36-2,37), 2,86 (2,2-3,72), $p<0,0001$ [475].

При оценке уровня данного биомаркера у пациентов с уже существующей ХСН выявленные значения находились в интервале от 1 мг/л до 28,5 мг/л [22, 73, 115, 147, 169, 179, 326, 284, 305, 363, 397, 453]. Несмотря на вариабельность, полученные значения достоверно превышали таковые в контрольной субпопуляции лиц без кардиальной дисфункции [254, 284, 305, 326, 397, 429].

В большинстве исследований было продемонстрирована положительная корреляция между уровнем С-РБ и ФК ХСН [67, 71, 169, 254, 284, 305, 434]. В то же время некоторыми авторами данная взаимосвязь не подтвердилась [165, 436].

При сопоставлении результатов эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и определения С-РБ полученные результаты оказались противоречивыми. В ряде исследований было доказано повышение сывороточных концентраций биомаркера при усугублении систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) [115, 169, 326, 380; 397, 434, 436]. Наряду с этим другими авторами достоверная взаимосвязь между уровнем С-РБ и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не подтвердилась [125, 165,

254]. Неоднозначные результаты были получены и при оценке биомаркера у лиц с изолированной диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) [171, 326].

Серийное определение С-РБ на фоне лечения декомпенсации ХСН сопровождалось снижением его сывороточных концентраций в динамике, которое было наиболее значимым при СДЛЖ [54, 210, 397].

При анализе прогностической ценности искомого биомаркера у больных с кардиальной дисфункцией оценивался как показатель летальности (от 30 дней до 10 лет), так и другие неблагоприятные явления [14, 68, 112, 147, 167, 201, 242, 247, 253, 254, 284, 363, 434, 437, 443, 453]. Было показано, что исходный уровень С-РБ в группе умерших впоследствии больных оказался выше (3,1 мг/л), чем в группе выживших (5,8 мг/л), p=0,003 [253]. Пороговые значения биомаркера для прогнозирования летального исхода варьировались от 3 мг/л до 4,76 мг/л [242, 244, 436].

В мономерных моделях С-РБ как достоверный независимый предиктор годичной летальности при ХСН продемонстрировал отношение шансов (ОШ (ДИ 95%)), равное 1,61 (1,31-2), 3-летней летальности – 1,25 (1,03-1,54), а также ОР (ДИ 95%) 10-летней летальности – 1,55 (1,31-1,83), 3-летней летальности – 1,8 (1,37-2,36). В многомерных моделях, включавших искомый биомаркер, вероятность смерти пациентов данной категории соответствовала ОШ=1,54 (1,21-1,97), ОШ=1,26 (1,02-1,55), ОР=1,38 (1,15-1,67) [253, 284, 363, 453].

Эффективность С-РБ как предиктора неблагоприятного исхода ХСН была доказана в исследованиях, включавших дополнительно к индексу летальности оценку других конечных точек: результаты некоторых методов лечения (в частности, ресинхронизирующей терапии), прогрессирование кардиальной дисфункции, частоту повторных госпитализаций по поводу ее декомпенсации, необходимость проведения трансплантации сердца, имплантации электрокардиостимулятора. При этом были получены различные пороговые значения биомаркера для комбинированного прогноза [169, 242, 254, 277, 434].

1.3.1.3. Определение С-реактивного белка в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности

Исследования, посвященные параллельному определению уровня С-РБ при ВП и ХСН, немногочисленны. Y.J. Lee и соавт. были получены статистически значимые различия по его исходным сывороточным концентрациям у 110 пациентов с кардиогенными и некардиогенными причинами двусторонних инфильтративных изменений в легких. В многомерной модели диагностическая ценность С-РБ характеризовалась: ОШ (ДИ 95%)=5,66 (1,54-20,8) при пороговом уровне >70 мг/л, *p*=0,009 и площадью под кривой регрессионного анализа – area under curve (AUC), равной 0,91 (чувствительность – 82%, специфичность – 90%) [339].

E. Joffe и соавт. при оценке эффективности биомаркера в алгоритме дифференциальной диагностике рассматриваемых заболеваний также были выявлены достоверные различия в его исходной концентрации: 127±84 мг/л (50 больных с ВП) и 13,5±13,5 мг/л (72 больных с острой декомпенсацией ХСН), *p*<0,001. Авторами был предложен пороговый уровень биомаркера (72,5 мг/л), позволяющий с чувствительностью 67% и специфичностью 100% верифицировать пневмонию при AUC=0,92. Кроме того, достоверным критерием диагноза ВП являлось увеличение в динамике концентрации биомаркера в течение первых 48 часов от момента госпитализации ≥0,56 мг/л/ч (чувствительность – 88%, специфичность – 93%, AUC=0,97). При сопоставлении с рутинными клиническими и рентгенологическими методами положительная прогностическая значимость (ППЗ) предложенных пороговых уровней С-РБ составила 96%, а отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) – 97,2% (*p*<0,001) [170].

В многоцентровом сравнительном исследовании W. Wang и соавт. уровень биомаркера в сыворотке крови для трех клинических групп составил (без указания степени достоверности): 33,7±19,6 мг/л (бактериальная ИНДП,

N=1703), 11,7±6,8 мг/л (ХСН без ИНДП, N=1364), 39,1±18,4 мг/л (ИНДП в сочетании с ХСН, N=1183) [354].

Наряду с этим T. Mueller и соавт. при аналогичном распределении пациентов статистически значимых различий по содержанию С-РБ получено не было [116].

1.3.2. Исследование прокальцитонина сыворотки крови

ПКТ, выделенный как куриный прогормон в 1975 г., в качестве биомаркера бактериального воспаления были описан в 1993 г. [312]. Представляя собой пропептид кальцитонина, в физиологических условиях он продуцируется С-клетками щитовидной железы и практически полностью расщепляется специфической протеазой [428]. Концентрация ПКТ в плазме не превышает 0,1 нг/мл, не меняясь при хроническом воспалении [236]. При развитии острых генерализованных инфекций любой локализации за счет экстратиреоидной секреции она может достигать 100 нг/мл и более [77]. Гиперпродукция данного биомаркера может выявляться и при других заболеваниях [236, 379, 411].

1.3.2.1. Определение прокальцитонина при внебольничной пневмонии

Исходные концентрации ПКТ, зарегистрированные в различных субпопуляциях пациентов с ВП, превышали референсные, варьируясь от 0,1 (0,002-43,31) нг/мл до 4,8±14,54 нг/мл [96, 164, 189, 267, 269, 345, 368, 391, 451, 454]. Однако средние величины изучаемого параметра могут свидетельствовать лишь о потенциальной возможности его использования в диагностическом алгоритме. Прикладное значение анализа ПКТ чаще связано со случаями сомнительного или неопределенного диагноза пневмонии, поэтому более актуальным является определение его пороговых концентраций [130, 164, 185, 345, 391, 451].

При включении ПКТ в клиническую диагностическую модель ВП показатели чувствительности и специфичности для уровней >0,1 нг/мл, >0,25 нг/мл, >0,5 нг/мл, >1,0 нг/мл составили 90% и 59%, 74% и 85%, 57% и 93%,

43% и 96% соответственно [185]. Концентрация биомаркера 0,08 нг/мл была предложена для дифференциальной диагностики пневмонии и неконтролируемой бронхиальной астмы (AUC=0,93 (ДИ 95% – 0,88-0,98) [345]. Пороговые значения ПКТ, позволяющие исключить ВП и подтвердить туберкулез легких, характеризовались следующим соотношениями чувствительность/специфичность: <0,1 нг/мл – 86%/79%, <0,25 нг/мл – 93%/60%, <0,5 нг/мл – 93%/51%, <1 нг/мл – 100%/32% (AUC=0,87 (ДИ 95% – 0,79-0,95) для всей модели) [391].

При идентификации возбудителя пневмонии уровень биомаркера у больных с подтвержденным этиологическим диагнозом оказался достоверно выше, чем с неустановленным: 0,44 нг/мл-4,9 нг/мл и 0,08 нг/мл-1,5 нг/мл соответственно [164, 173, 190, 452,].

При рассмотрении отдельных групп микроорганизмов верификация типичных возбудителей ВП была ассоциирована с более высокими концентрациями ПКТ (1,06 нг/мл-7,64 нг/мл), чем случаи атипичной и вирусной инфекции (0,05 нг/мл-0,8 нг/мл) [239, 286, 347, 362, 464]. Однако M. Masiá и соавт. не было получено значимых различий по его уровню в аналогичных когортах больных, а I.S. Kamat и соавт. продемонстрировали недостаточную эффективность ПКТ для дифференцирования вирусной и бактериальной ВП [149, 355].

Средние сывороточных концентраций биомаркера при идентификации отдельных возбудителей пневмонии составили: *S. pneumoniae* – 0,87 нг/мл-20,94 нг/мл, *S. aureus* – 1,37 нг/мл-4,3 нг/мл, *H. influenzae* – 0,36 нг/мл, энтеробактерий – 1,59 нг/мл, *L. pneumophila* – 0,2 нг/мл-6,76 нг/мл, *M. pneumoniae* – 0,1 нг/мл-0,34 нг/мл, *C. pneumoniae* – 0,03 нг/мл-0,23 нг/мл, вируса гриппа – 0,36 нг/мл-0,4 нг/мл [152, 173, 190, 267, 351, 452].

Рядом авторов у пациентов с ВП была доказана взаимосвязь уровня ПКТ и результатов гемокультуры [119, 291, 352, 357]. В подавляющем большинстве случаев подтвержденной бактериемии регистрировались более высокие сывороточные концентрации биомаркера (1,54 нг/мл-7,92 нг/мл) в сравнении с

отрицательным ответом при культуральном исследовании крови (0,19 нг/мл-0,51 нг/мл) [173, 439, 452]. В то же время J. Hedlund и соавт. не было получено достоверных различий между медианами ПКТ при пневмококковой бактериемии и пневмококковой ВП без бактериемии [239]. В отличие от идентификации возбудителей ВП, рассматриваемый биомаркер характеризовался высокой диагностической эффективностью по предикции положительного результата гемокультуры [173, 185].

Определение ПКТ может иметь прикладное значение для характеристики течения ВП [60, 63, 130, 180, 293]. Так, повышение его сывороточных концентраций соответствовало большему рангу оценки по диагностическим шкалам [114, 164, 185, 189, 239, 353, 362, 409, 439, 454, 457, 464;].

Необходимость стационарного лечения пациентов с пневмонией (в том числе, в ОРИТ) как критерий более тяжелого течения заболевания также была ассоциирована с достоверным нарастанием секреции биомаркера при первичном обследовании [96, 114, 257, 353, 464]. В то же время A. Lacoma и соавт. не было выявлено четкой зависимости уровня ПКТ от выбора места госпитализации [164].

Возникновение осложнений ВП сопровождалось статистически значимым увеличением концентраций искомого биомаркера (1,12 нг/мл-9,66 нг/мл) в сравнении с неосложненным течением заболевания (0,11 нг/мл-0,66 нг/мл) [362, 368, 452, 457].

Серийное определение уровня ПКТ в процессе лечения выявило явную тенденцию к его снижению в течение периода последующего наблюдения [152, 238, 239, 274, 365, 409, 452;]. Кроме того, в рандомизированных исследованиях был валидирован подход, регламентирующий назначение и отмену системной АБТ у больных с ИНДП на основании анализа сывороточных концентраций биомаркера в динамике [29, 58, 106, 126, 204, 205, 236, 291, 356, 358].

Прогностические возможности определения ПКТ изучались для оценки тяжести ВП, риска госпитализации (в том числе, в ОРИТ), ТН и летальности 107, 119, 130; 140, 152; 257, 258, 291, 293, 366, 400, 454]. Так, анализ кривых

Receiver Operation Characteristic (ROC) продемонстрировал его умеренную классифицирующую способность как предиктора развития осложнений пневмонии: AUC колебалась от 0,64 до 0,74 [362, 365, 452].

По данным P.P. España и соавт., пороговый уровень ПКТ ≥0,15 нг/мл был ассоциирован с высокой вероятностью госпитализации пациента с ВП, соответствующей ОШ=10,4 (ДИ 95% – 5,4-20,04), *p*<0,0001, при AUC=0,76 (чувствительность – 82%, специфичность – 70%, ППЗ=43%, ОПЗ=93%) [464]. Прогностическая способность биомаркера в оценке показаний для лечения в ОРИТ также оказалась достоверной (но для его пиковой, а не исходной сывороточной концентрации): AUC=0,73 (ДИ 95% – 0,67-0,79), *p*=0,035 [365]. Риск развития ТН, стратифицированный на основании результатов определения ПКТ, характеризовался ОШ=2,7 (ДИ 95% – 1,3-5,8), *p*=0,01 (чувствительность – 57%, специфичность – 75%, ППЗ=17%, ОПЗ=95%) [301].

Наиболее изученным в прогностическом аспекте являлся показатель летальности. Как правило, исходные концентрации биомаркера были достоверно выше у умерших впоследствии больных (0,23 нг/мл-5,6 нг/мл) в сравнении с выжившими (0,1 нг/мл-1,5 нг/мл) [140, 190, 257, 353, 365, 409, 439]. Однако классифицирующая способность ПКТ при этом не оказалась достаточно эффективной и соответствовала: для 30- дневной летальности AUC – 0,6-0,83 (степень достоверности – вариабельная); 90-дневной летальности – AUC=0,60 (ДИ 95% – 0,53-0,66), *p*=0,108; 180-дневной летальности – AUC – 0,58 и 0,59 (ДИ 95% – 0,52-0,65), *p*=0,114; годичной летальности – AUC=0,64 (ДИ 95% – 0,56-0,72), *p*=0,054 [99, 140, 189, 353, 362, 365, 439, 452].

1.3.2.2. Определение прокальцитонина при сердечной недостаточности

Незначительное повышение сывороточного уровня ПКТ при ХСН (до 0,145±0,094 нг/мл у 20 лиц с периферическими отеками и до 0,106±0,073 нг/мл у 20 лиц без периферических отеков) в сравнении с 14 здоровыми добровольцами (0,087±0,016 нг/мл) было выявлено еще в 1999 г., но оказалось недостоверным. Патогенетическим обоснованием подобного феномена стала

гипотеза о нарушении (вследствие ишемии и венозного полнокровия) проницаемости кишечной стенки, бактериальной транслокации и развитии системной эндотоксемии, запускающей секрецию ПКТ [212, 375]. Тем не менее, имеющиеся сведения об определении биомаркера при недостаточности кровообращения, особенного при стабильном ее течении, крайне ограничены. [259].

По данных разных авторов, исходный уровень ПКТ при ХСН повышался умеренно, оставаясь, однако, достаточно вариабельным, и составлял от 0,13 нг/мл до 1,3 нг/мл [116, 212, 336, 348, 350, 354, 383, 450, 456]. Перечисленные выше исследования существенно различались по дизайну и контингенту включаемых больных, что затрудняет объективную оценку их результатов. При серийном определении биомаркера в случаях острой декомпенсации ХСН его концентрация в динамике возрастала в течение 24 часов, а диапазон пиковых значений колебался в пределах от 1 нг/мл до 3,57 нг/мл[336, 348].

Уровень ПКТ коррелировал со степенью тяжести недостаточности кровообращения [349, 354]. Так, в нескольких исследованиях, включавших пациентов с острым инфарктом миокарда, было продемонстрировано, что при неосложненном течении заболевания исходные концентрации биомаркера не превышали 0,5 нг/мл, тогда как в случаях развития выраженной СДЛЖ данный показатель возрастал до 5,24 нг/мл [336, 350]. Аналогичные результаты были получены и N. Kafkas и соавт. при сопоставлении уровня ПКТ с ранжированием тяжести инфаркта миокарда по Killip: Killip I (нет признаков недостаточности кровообращения), Killip II (умеренно выраженная недостаточность крообращения), Killip III (отек легких), Killip IV (кардиогенный шок). Автором было показано достоверное увеличение концентраций биомаркера у лиц с более высокими классами Killip: 2,12 (ДИ 95% – 0,93-3,14 нг/мл (Killipp I-III), 6,86 (ДИ 95% – 4,14-9,37) нг/мл (Killip IV), $p<0,0001$; и 1,78 (ДИ 95% – 0,73-2,96) нг/мл (Killipp I-II), 4,1 (ДИ 95% – 1,59-8,12) нг/мл (Killip III-IV), $p=0,003$ [348].

Повышение его уровня также являлось достоверным предиктором летальности лиц с ХСН в течение 30-180 суток [359].

Максимальные и в то же время наиболее вариабельные уровни ПКТ были зарегистрированы при кардиогенном шоке как крайнем проявлении декомпенсации недостаточности кровообращения. Исходные средние сывороточные концентрации биомаркера у данной категории больных составили от 0,8 до 11,3 нг/мл, пиковая – 33,32 нг/мл [176, 375, 379, 455, 456]. Уровень ПКТ при кардиогенном шоке коррелировал с результатами оценки органной дисфункции по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) с коэффициентом Спирмена r=+0,48 (p=0,002). При этом у пациентов без полиорганной недостаточности концентрации биомаркера были достоверно ниже, чем в случаях ее развития: 0,62 (0,38-1,24) нг/мл и 2,25 (0,61-8) нг/мл соответственно, p=0,038 [455].

При повторном определении ПКТ на фоне лечения ХСН статистически значимой динамики его содержания в сыворотке крови выявлено не было [132, 383]. Также не регистрировались достоверные различия по исходному уровню биомаркера у пациентов с декомпенсацией ХСН, умерших и выживших в течение года [383].

1.3.2.3. Определение прокальцитонина в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности

Изучение ПКТ в аспекте дифференциальной диагностики ВП и ХСН имеет определенные перспективы, однако публикаций, посвященных данному вопросу, в литературе практически не представлено [259]. Тем не менее, были проведены исследования более общего дизайна, результаты которых в определенной степени могли экстраполироваться на рассматриваемый контингент больных [187, 224, 309, 435, 450]. Так, Y.K.Yoon и соавт. для уточнения генеза инфильтративных изменений в легких (кардиогенные или пневмонические) рассматривалось пороговое значение данного биомаркера ≥0,25 нг/мл [435] O. Cinar и соавт. предложили использовать такой же уровень

ПКТ для дифференцирования ИНДП (преимущественно ВП) и неинфекционных заболеваний (преимущественно ХСН) при остро возникшей одышке (чувствительность метода – 49%, специфичность – 97%, ППЗ=88%, ОПЗ=79%, точность – 78%) [224].

В аналогичном по дизайну, но более масштабном исследовании ВАСН, были зарегистрированы следующие концентрации ПКТ: 0,18 (0,05-0,2) нг/мл (ВП без СН), 0,09 (0,06-0,16) нг/мл (СН без ВП), 0,14 (0,09-0,26) нг/мл (сочетание ВП и СН). Диагностическая ценность порогового значения биомаркера 0,1 нг/мл для предикции ВП в мономерной модели соответствовала ОШ=1,9 (ДИ 95% – 1,7-2,1), $p<0,0001$, AUC=0,72; в многомерной – ОШ=1,6 (ДИ 95% – 1,4-1,9), $p<0,0001$ [450].

По данным W. Wang и соавт., исходные концентрации ПКТ в группах пациентов с ИНДП без ХСН составили 0,28 (0,06-0,49) нг/мл, с изолированной ХСН – 0,13 (0,05-0,22) нг/мл и с ИНДП, осложненной ХСН, – 0,45 (0,12-2,59) нг/мл. Максимальная диагностическая точность (78%) и чувствительность (87%) при ППЗ=69% и ОПЗ=89% были получены для предикции ИНДП на фоне ХСН IV ФК (пороговый уровень – 0,1 нг/мл, AUC>0,8) [354].

В некоторых исследованиях представлены результаты сравнительного определения уровня ПКТ при крайних проявлениях недостаточности кровообращения (кардиогенный шок) и ВП (септический шок), которые у разных авторов варьировались в широких пределах, составляя 0,8 нг/мл-11,3 нг/мл и 9,19 нг/мл-96,98 нг/мл соответственно [176, 375, 455, 456].

1.3.3. Исследование интерлейкина-6 сыворотки крови

ИЛ-6 впервые был идентифицирован как интерферон-β_2 и всесторонне изучался с 80-х годов 20 века [280]. Являясь одним из цитокинов, играющих центральную роль в регуляции иммунного ответа и реализующих острую фазу реакций воспаления, он также участвует в процессах гемопоэза и канцерогенеза [374]. Гиперсекреция ИЛ-6 ассоциирована с патогенезом многих инфекционных, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний [200].

1.3.3.1. Определение интерлейкина-6 при внебольничной пневмонии

ИЛ-6 можно рассматривать в качестве интерлейкина, наиболее изученного при ВП, однако его определение в рутинной клинической практике, как правило, недоступно, несмотря на внедрение экспресс-теста [130].

В популяции пожилых лиц базовые концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови были достоверно выше в группе больных, госпитализированных в последующем с ВП (2,5 (0,6-13,3) пг/мл), относительно лиц, не нуждавшихся в стационарном лечении по любому из коморбидных состояний (1,7 (0,2-16) пг/мл) [270]. Кроме того, данный показатель являлся независимым предиктором риска госпитализации по поводу ВП в течение 10 лет (ОШ=1,16 (ДИ 95% – 1,06-1,28), *p*=0,002) [214].

Исходный средний уровень ИЛ-6 у пациентов с ВП, полученный в исследованиях различного дизайна, оказался чрезвычайно вариабельным, составляя от 48 до 3569 пг/мл что снижает его диагностическую ценность [116, 155, 188, 417, 427, 444]. При этом не было продемонстрировано статистически значимого влияния возрастного фактора (<65 лет и ≥65 лет), а также срока обращения за медицинской помощью (<48 часов и ≥48 часов от начала заболевания) на результаты определения данного интерлейкина [155, 417, 427]. Аналогичные данные при сопоставлении его уровня и продолжительности заболевания были получены A. Örtqvist и соавт. [188].

Этиология ВП также ассоциирована с профилем секреции ИЛ-6 [335]. Уровень биомаркера у пациентов с неверифицированным диагнозом был достоверно ниже (16,9 пг/мл-71 пг/мл), чем у больных с установленной этиологией заболевания (29,4 пг/мл-105 пг/мл) [173, 273]. При идентификации конкретного возбудителя наиболее высокие сыворточные концентрации ИЛ-6 были зарегистрированы для *L.pneumophila* (202 (69-1548) пг/мл), энтеробактерий (168,5 пг/мл) и *S. pneumoniae* (144 пг/мл), умеренно повышенные – для *M. pneumoniae* (77 пг/мл) и *C.pneumoniae* (26 пг/мл), вариабельные – для респираторных вирусов (26 пг/мл-129 пг/мл) [173, 188,

219]. Выявление бактериемии у лиц с ВП сопровождалось значительным повышением концентрации данного интерлейкина относительно когорты больных с отрицательным результатом гемокультуры: 192 пг/мл-218 пг/мл и 81 пг/мл-95 пг/мл соответственно [173, 227]. Наряду с этим, J. Karhu и соавт. различий в секреции цитокина в зависимости от этиологии пневмонии получено не было [274]

При сопоставлении значений ИЛ-6 и результатов оценки по диагностическим шкалам были получены противоречивые результаты. K. Zobel и соавт. продемонстрировали статистически значимые различия для рангов шкалы CRB-65 (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure): 9,92 пг/мл (0 баллов) и 127,5 пг/мл (3-4 балла), $p<0,001$; а также 25,1 пг/мл (1-2 балла) и 127,5 пг/мл (3-4 балла), $p<0,001$. Для предикции тяжелого течения ВП авторами был предложен пороговый уровень ИЛ-6, равный 27,2 пг/мл (чувствительность – 71%, специфичность – 60%, ППЗ=6%, ОПЗ=98%, AUC=0,7 (ДИ 95% – 0,64-0,74), $p<0,001$ [273]. Однако R. Menéndez и соавт. подобные закономерности не подтвердились [409].

При объективной оценке динамики состояния в группе больных с клинической нестабильностью исходные значения ИЛ-6 достоверно превышали таковые у пациентов со стабильным статусом, составив 77,5 (1-1000) пг/мл и 28,1 (3-177) пг/мл соответственно, $p=0,001$ [99]. С выраженным нарастанием уровня данного цитокина ассоциировалось также и развитие сепсиса [173, 447].

При анализе прогностической значимости ИЛ-6 его пороговая концентрация >105 пг/мл была признана оптимальной для предикции госпитализации в ОРИТ (AUC=0,69, ОШ=4,34 (ДИ 95% – 1,55-12,09), $p=0,005$, чувствительность – 75%, специфичность – 59%) [257]. В то же время A.J. Puren и соавт. не выявили статистически значимой зависимости между показателем биомаркера и выбором места стационарного лечения [325].

Повторное определение ИЛ-6 сопровождалось достоверным снижением его уровня на фоне АБТ с 54 (5-568) пг/мл (1 сутки) до 36 (2-339) пг/мл (4 сутки) и 5 (1-113) пг/мл (14 сутки) [444]. Аналогичная динамика при серийном

анализе его концентраций была получена и другими авторами [274, 416, 417]. Кроме того, была продемонстрирована положительная корреляция между содержанием в сыворотке ИЛ-6 и временем достижения клинической стабильности в днях (r=+0,4, p=0,02) [252].

При оценке неблагоприятных исходов в стационаре и в течение 30 суток от начала заболевания исходный уровень биомаркера был достоверно выше в группе впоследствии умерших пациентов (191 пг/мл-199 пг/мл) в сравнении с выжившими (73 пг/мл-83 пг/мл) [227, 409]. По данным других авторов, статистически значимых различий по уровню ИЛ-6 в аналогичных группах выявлено не было [99, 155, 188]. Классифицирующая способность биомаркера (AUC) по предикции 30-дневной летальности при ВП варьировалась от 0,65 до 0,69 и оценивалась как удовлетворительная [99, 273, 409].

При анализе показателя 90-дневней летальности в двух исследованиях были получены выраженные различия по исходной концентрации ИЛ-6 в группах пациентов, умерших и выживших в течение всего срока наблюдения: 109,4 пг/мл и 59,6 пг/мл соответственно (p=0,01); 165 пг/мл и 83 пг/мл соответственно (p=0,006) [227, 447].

При оценке показателей летальности в более поздние сроки на основании определения уровня биомаркера при выписке из стационара полученные значения были достоверно выше у больных, умерших в период последующего наблюдения, для временных точек в 3, 6 и 12 месяцев. Диапазон индексов ОР в однофакторной модели ИЛ-6 для предикции летальности в течение года после перенесенной ВП при этом составил 1,02-1,46 (p<0,0001) [264].

1.3.3.2. Определение интерлейкина-6 при сердечной недостаточности

Влияние ИЛ-6 на функциональные характеристики миокарда подтверждены исследованиями *in vivo* и *in vitro*. В частности, было доказано, что он обладает отрицательным инотропным действием [232, 271, 318, 418]. Данный цитокин является независимым предиктором развития различных сердечно-сосудистых событий, в том числе, ХСН [406, 431].

При сравнительной оценке уровня ИЛ-6 при недостаточности кровообращения и в субпопуляции здоровых лиц полученные диапазоны значений оказались вариабельными и составили 2,1-51 пг/мл и 0,2-4,4 пг/мл соответственно [26, 62, 72, 128, 139, 179, 277, 278, 284, 295, 326, 370, 393, 395, 397, 407].

Определенный интерес представляет взаимосвязь функционального диагноза ХСН с секрецией ИЛ-6. Некоторыми авторами была продемонстрирована статистически значимая корреляция между исходным уровнем биормаркера и длиной дистанции теста с 6-минутной ходьбой (r=-0,29, p=0,01, r=-0,44, p=0,005 и r=-0,47, p=0,014) [19, 88, 263].

Сопоставление значений данного интерлейкина и ФК ХСН четких закономерностей не выявило [128, 403]. В некоторых исследованиях уровень ИЛ-6 достоверно нарастал прямо пропорционально повышению ФК: I ФК – 3,8 (2,9-5,2) пг/мл, II ФК – 4,8 (3,4-7,2) пг/мл, III ФК – 5,7 (4,5-9,0) пг/мл, IV ФК – 14,8 (7,1-21,1) пг/мл, p<0,001; II ФК – 2,9±0,3 пг/мл, III и IV ФК – 20,9±8,5 пг/мл, p=0,01 [209, 235, 266, 279, 284]. Тогда как другими авторами статистически значимых различий по исходным концентрациям биомаркера в группах больных ХСН определенных ФК получено не было [144, 371].

Эхокардиографические критерии оценки заболевания также соотносились с продукцией ИЛ-6 [19, 261, 278]. Более низкая ФВ ЛЖ (<40%) при декомпенсации ХСН характеризовалась повышением уровня биомаркера в сравнении со стабильным течением заболевания: 34,9±2,6 пг/мл и 4,1±1,2 пг/мл соответственно, p<0,001. [283]. В группе больных с ФВ ЛЖ <30% его концентрация достигала 8,6 (2,0-14,6) пг/мл, с ФВ ЛЖ 30-50% составляла 3,7 (2,0-6,3) пг/мл и с ФВ ЛЖ >50% соответствовала 2,6 (1,4-3,6) пг/мл, p=0,02 [398]. При сохраненной систолической функции левого желудочка (ССФЛЖ) значения ИЛ-6, как правило, были ниже, чем при СДЛЖ, однако степень достоверности полученных различий варьировалась [108, 326, 397].

На фоне адекватной терапии декомпенсированной ХСН, как правило, отмечалось статистически значимое снижение уровня ИЛ-6. Динамика

биомаркера, полученная в определенные сроки, составила: с 4,46±0,67 пг/мл до 2,42±0,52 пг/мл (окончание лечения), $p<0,01$; с 17,1±5,1 пг/мл до 2,3±0,1 пг/мл (10 суток), $p<0,05$; с 2,2 (1-3,8) пг/мл до 1,6 (1-2,7) пг/мл (10 недель) и до 1,0 (1-2,6) пг/мл (34 недели), $p<0,05$; с 15,2±2,5 пг/мл до 5,0±0,7 пг/мл (3 месяца), $p<0,0001$ [27, 202, 240, 395].

Наряду с этим в некоторых исследованиях различия в сывороточных концентрациях искомого интерлейкина до и после лечения декомпенсации недостаточности кровообращения оказались недостоверными, что могло определяться особенностями режимов медикаментозной терапии, принятых в отдельных стационарах [15, 283].

Прогностическая ценность ИЛ-6 в аспекте развития, прогрессирования и исхода ХСН изучалась многими авторами [20, 175, 256, 259, 334, 434;]. Увеличение риска ее возникновения у здоровых лиц в будущем было ассоциировано с повышением базального уровня биомаркера: ≥2,21 пг/мл – ОР=1,37 (ДИ 95% – 1,19-1,55; ≥3,77 пг/мл – ОР=2,8 (ДИ 95% – 1,34-5,83), $p=0,006$; ≥5,28 пг/мл – ОР=3,07 (ДИ 95% – 1,26-7,47), $p=0,01$; ОР=1,61 (ДИ 95% – 1,43-1,80), $p<0,001$ [260, 262, 276, 304].

Анализ ИЛ-6 у больных с уже выявленной недостаточностью кровообращения продемонстрировал возможности его использования для прогноза дальнейшего течения заболевания и летальности [21, 68, 279, 420, 434]. У пациентов со стабильной ХСН исходный уровень биомаркера >3,9 пг/мл был предложен в качестве порогового для предикции ее прогрессирования (AUC=0,88 (ДИ 95% – 0,78-0,94), чувствительность – 90%, специфичность – 80%, ППЗ=62%, ОПЗ=95%, $p=0,0001$; ОР=1,39 (ДИ 95% – 1,11-1,67, $p=0,03$ [398]. Было выявлено некоторое повышение риска смерти через 180, 365 и 730 дней, ассоциированное с содержанием в сыворотке ИЛ-6, при тяжелой кардиальной дисфункции (III-IV ФК), которое практически не менялось в течение всего периода последующего наблюдения: ОР=1,013 (ДИ 95% – 1,005-1,02), ОР=1,013 (ДИ 95% – 1,006-1,021), ОР=1,013 (ДИ 95% – 1,006-1,02) соответственно, $p\leq0,001$ для всех индексов [393].

Достоверное влияние данного биомаркера на комбинированный прогноз ХСН (летальность и госпитализация) при его исходной концентрации >5,1 пг/мл соответствовало ОР=4,96 (ДИ 95% – 2,37-9,39) [277]. В исследовании E.T. Askevold и соавт. прогностическая ценность ИЛ-6 как предиктора профильной летальности и госпитализации по AUC составила 0,66 (ДИ 95% – 0,61-0,71) и 0,61 (ДИ 95% – 0,58-0,65), *p* <0,001 [407].

1.3.3.3. Определение интерлейкина-6 в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности

Исследования, результаты которых могли быть полезны для оценки возможных перспектив использования ИЛ-6 в дифференциальной диагностике ВП и декомпенсации ХСН, весьма немногочисленны. При анализе уровня биомаркера в сравнимых группах пожилых больных ВП с наличием и отсутствием в анамнезе заболеваний органов сердечно-сосудистой системы (в том числе, ХСН) в первой группе его значения были несколько ниже: 272,3±59,2 пг/мл и 357,9±57,9 пг/мл соответственно (без указания категории статистической достоверности) [417].

В исследовании T. Mueller и соавт, включавшем 3 группы больных (по 15 человек в каждой), сопоставимых по демографическим характеристикам, были выявлены следующие сывороточные концентрации ИЛ-6: при ХСН – 4,6 (2-15) пг/мл, при ВП – 48 (7-245) пг/мл, при сочетании ВП и ХСН – 43 (10-1088) пг/мл , при этом в группе здоровых добровольцев (N=22) данный показатель составил 2 (2-14) пг/мл [116].

В исследовании аналогичного дизайна, проведенном W. Wang и соавт., при ХСН уровень ИЛ-6 составил 7,3±3,5 пг/мл, при бактериальной ИНДП (включая септический шок) – 21,3±15,1 пг/мл, при сочетании ИНДП и ХСН – 19,4±11,9 пг/мл, в группе контроля – 2,6±0,9 пг/мл (N=4968) [354].

Наконец, несколько парадоксальные тенденции был получены на небольшой популяции пациентов (14 клинических случаев) I. de Werra и соавт.: показатель ИЛ-6 у больных с ВП соответствовал референсным значениям и был

значительно ниже, чем у пациентов с острой декомпенсацией недостаточности кровообращения (кардиогенным шоком), составив 10 пг/мл и 78 пг/мл соответственно (в контрольной группе – 3 пг/мл) [176].

Следует отметить, что представленные в доступной литературе данные, отражающие результаты параллельного определения ИЛ-6 при ВП и ХСН, весьма вариабельны, носят преимущественно описательный характер и не содержат методик сравнительного статистического анализа, что существенно затрудняет оценку их объективной значимости.

1.3.4. Исследование фактора некроза опухоли α сыворотки крови

Биологическая активность ФНОα впервые была продемонстрирована на животных моделях в 70-х годах 20 века в виде выраженной цитотоксичности в отношении клеточных линий опухолевого роста. В 80-х годах клонирован ген, обеспечивающий трансляцию данного белка, и описаны его молекулярные взаимодействия. Было доказано, что ФНОα продуцируется преимущественно макрофагами, а также лимфоидными, тучными, эндотелиальными клетками, фибробластами и клетками нейрональных структур [469]. ФНОα, являясь многофункциональным пептидом, играет значимую роль в патогенезе различных инфекционных, аутоиммунных и онкологических и психоневрологических заболеваний [272, 300, 442].

1.3.4.1. Определение фактора некроза опухоли α при внебольничной пневмонии

Несмотря на ограниченный объем публикаций, участие ФНОα в патогенезе ВП считается доказанным [181, 382].

Исходные сывороточные концентрации биомаркера при развитии ВП варьировались от 7,6 пг/мл до 56,1 пг/мл [173, 176, 248, 424, 440]. При сопоставлении с демографическими показателями не было выявлено значимых различий по возрасту, этнической принадлежности и статусу курения, однако у женщин уровень ФНОα при пневмонии был выше, чем у мужчин [248].

Сопоставление уровня цитокина у пациентов с верифицированным и неверифицированным этиологическим диагнозом продемонстрировало различный уровень достоверности: 23,4 (17,9-31,5) пг/мл и 20,2 (10,8-32,3) пг/мл, p=0,002; 27 (15-48) пг/мл и 25 (15-41) пг/мл, p>0,05, соответственно [173, 181]. При ВП с доказанной бактериемией концентрации ФНОα превышали таковые при отрицательном результате гемокультуры: 30,5 (18-67) пг/мл и 26 (15-45) пг/мл соответственно, p=0,04 [173].

Результаты определения биомаркера при идентификации отдельных микроорганизмов варьировались: его высокие уровни регистрировались для *L. pneumophila* (32,9 пг/мл-49 пг/мл), *S. pneumoniae* (27 пг/мл-49,8 пг/мл) и *S.aureus* (40,5 пг/мл); умеренно повышенные – для *H. influenzae* (19,5 пг/мл-23,2 пг/мл), энтеробактерий (14,5 пг/мл-28,7 пг/мл) и атипичных возбудителей (16,9 пг/мл-36 пг/мл), незначительно повышенные – для респираторных вирусов (11,5 пг/мл-18,2 пг/мл) [174, 181]

ФНОα также рассматривался в качестве маркера тяжести течения ВП [404]. В частности, его секреция повышалась прямо пропорционально увеличению ранга шкалы CRB-65 [248]. Кроме того, была выявлена положительная корреляция продукции цитокина с индексом интегральной шкалы оценки тяжести состояния пациента APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) – r=+0,63, p<0,0002 [325].

Однако диагностическая ценность данного биомаркера в качестве предиктора динамики течения пневмонии не подтвердилась, так как его исходные сывороточные концентрации практически не различались в группах клинически стабильных и нестабильных на четвертые сутки последующего наблюдения больных [99].

Необходимость пребывания в ОРИТ была ассоциирована с более высоким уровнем ФНОα (18,6 пг/мл-61 пг/мл), чем госпитализация в общие палаты (8,3 пг/мл-25 пг/мл) [248, 257, 325]. Таким образом, в целом, тяжелое течение ВП характеризовалось достоверным и клинически значимым нарастанием сывороточных концентраций исследуемого цитокина [51, 160].

Серийное определение уровня ФНОα на фоне лечения пневмонии не выявило четких закономерностей, хотя отмечалась некоторая тенденция его снижения в ранние сроки. Так, N. Köktürk и соавт. была выявлена достоверная динамика данного показателя: 56,1±80,4 пг/мл (1 сутки) и 32±75,3 пг/мл (3 сутки), *p*=0,002 [440]. При более продолжительном периоде последующего наблюдения статистически значимых различий по рассматриваемому параметру получено не было [248, 310].

При исследовании прогностической ценности ФНОα по индексу ранней (госпитальной) летальности было показано, что исходный уровень цитокина у умерших больных с ВП был достоверно выше, чем у выживших: 19,4 пг/мл-40,2 пг/мл и 6,1 пг/мл-26 пг/мл соответственно [248, 257, 415] Сравнение сывороточных концентраций ФНОα в оценке более отдаленного прогноза статистически значимых различий не выявило [99, 248, 409].

По комбинированному прогнозу (повторная госпитализация или смерть по любой причине в течение года после стационарного лечения ВП) результаты оказались аналогичными: начальный уровень ФНОα составил 23,5 (15,4-31,3) пг/мл и 25,9 (16,9-3,8) пг/мл для лиц с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания соответственно (*p*=0,3) [181].

1.3.4.2. Определение фактора некроза опухоли α при сердечной недостаточности

Начало изучения ФНОα у больных ХСН датируется 1990 г. [207]. Многочисленные эксперименты, выполненные на животных моделях, продемонстрировали его повреждающее воздействие на кардиомиоциты с индукцией их апоптоза [32, 434]. Кроме того, было доказано как прямое, так и опосредованное влияние биомаркера на развитие и прогрессирование кардиальной дисфункции [372, 394, 466;]. Наряду с этим при определенных условиях, ФНОα обладал кардиопротективным действием при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда, варьируясь по направленности своего биологического эффекта [182, 292].

В целом, роль биомаркера в патогенезе ХСН опосредована участием в апоптозе кардиомиоцитов, нарушении аффинности β-адренорецепторов, формировании эндотелиальной дисфункцией с активацией синтазы оксида азота и ремоделировании левого желудочка [259].

Взаимосвязь показателей ФНОα с вероятностью развития недостаточности кровообращения в некоторых субпопуляциях относительно здоровых лиц в будущем соответствовала ОР=1,49 (ДИ 95% – 1,19-1,87), *p*=0,001, и ОР=4,07 (ДИ 95% – 1,34-12,37), *p*=0,01 (период последующего наблюдения – 9,4 лет и 5,2 лет) [260, 262].

Средние значения сывороточных концентраций биомаркера у пациентов с ХСН, полученные разными авторами, варьировались в пределах от 1,3 пг/мл до 29,6 пг/мл, превышая таковые в контрольных группах без недостаточности кровообращения (0,2 пг/мл-21,1 пг/мл). [39, 128, 206, 254, 263, 265, 268, 275, 283, 292, 326, 334, 337, 370, 393, 397 446].

Влияние тяжести ХСН на продукцию ФНОα оценивалось рядом авторов. При этом более стабильное течение заболевания характеризовалось меньшими сывороточными концентрациями цитокина [283, 369]. При оценке ФК средние значения уровня биомаркера, как правило, достоверно нарастали прямо пропорционально изменению порядка класса [235, 265, 266, 371]. Конкретные показатели ФНОα для каждого ФК и их статистические взаимодействия варьировались: I ФК – 4,6±5,7 пг/мл, II ФК – 4,7±4,0 пг/мл, III ФК – 4,6±4,9 пг/мл, IV ФК – 7,8±13,4 пг/мл ($p<0,05$ только для категории сравнения IV ФК и I ФК); II ФК – 8,3±1,0 пг/мл, III ФК – 6,0±1,6 пг/мл, IV ФК – 15,0±1,1 пг/мл ($p<0,001$ при сравнении IV ФК со II ФК и IV ФК с III ФК) [145, 436].

Наряду с этим в некоторых исследованиях не было выявлено достоверных различий по концентрации биомаркера в группах больных с различными ФК, а также не доказана корреляция между этими показателями [174, 275]. Аналогичные результаты были получены и при оценке взаимосвязи искомого цитокина с дистанцией, пройденной во время теста с 6-минутной ходьбой [263].

При сопоставлении уровня ФНОα и ФВ ЛЖ была продемонстрирована статистически значимая отрицательная корреляция (r=-0,7, p<0,0001, и r=-0,24, p<0,05), которая, однако, не подтвердилась для пациентов с тяжелой ХСН (III-IV ФК, ФВ ЛЖ ≤40%) [203, 268, 275]. В исследований C.K. Wu и соавт. показатель биомаркера достоверно коррелировал с эхокардиографическими индексами ДДЛЖ, тогда как А.В. Полупанов и соавт. подобной взаимосвязи не выявили [83, 337].

По данным M. Niethammer и соавт., уровень ФНОα при СДЛЖ несколько превышал таковой при ССФЛЖ: 2,9 пг/мл и 1,7 пг/мл соответственно (p=0,0002) [268]. В то же время другие авторы в аналогичных группах подобной закономерности не выявили [88, 326].

Динамика концентрации биомаркера при лечении ХСН была продемонстрирована в ряде исследований [27, 199]. В частности, через 15 дней терапии лозартаном уровень ФНОα снизился с 39±37 пг/мл до 27±30 пг/мл (p<0,05) [203] Однако по другим данным, статистически значимых изменений показателей цитокина при выписке из стационара не регистрировалось [283, 397] По мнению Е.М. Озовой и соавт., выраженность изучаемой динамики могла зависеть от выбора назначаемых кардиотропных препаратов [15].

Наряду со стандартной терапией ХСН, проводилась оценка профиля секреции ФНОα при немедикаментозном лечении больных [206, 329]. Так, некоторыми авторами было выявлено достоверное снижение уровня биомаркера после специального курса физических тренировок: с 7,5±1 пг/мл до 4,6±0,7 пг/мл (p<0,001) и с 5,54±2,5 пг/мл до 4,4±1,15 пг/мл (p=0,001), период последующего наблюдения – 12 и 13 недель соответственно [206, 329].

Влияние ФНОα на исходы ХСН изучалось в различных аспектах [21, 61, 62, 124, 128, 259]. Начальный уровень биомаркера у больных с благоприятным отдаленным прогнозом зачастую был достоверно ниже, чем у лиц с неблагоприятным: 6,28 пг/мл-17,2 пг/мл и 7,35 пг/мл-27,2 пг/мл соответственно [175, 254, 334;]. Однако по данным других исследований, эти показатели оказались сопоставимыми [196, 275].

Клиническая ценность ФНОα как предиктора неблагоприятных исходов недостаточности кровообращения была подтверждена различными статистическими методами [240, 254, 334, 446]. При регрессионном анализе вероятность декомпенсации заболевания соответствовала AUC=0,74 (ДИ 95% – 0,63-0,86) для порогового значения биомаркера 2,78 пг/мл (чувствительность – 84,6%, специфичность – 65%.), летальности в течение 6 месяцев – AUC=0,77 (ДИ 95% – 0,73-0,83), 24 месяцев – AUC=0,73±0,008 (пороговая концентрация цитокина >3,75 пг/мл, чувствительность – 59,3%, специфичность – 85,2%), $p<0,05$ для всех представленных индексов [393, 436, 446].

Достоверные риски неблагоприятного прогноза при ХСН определялись: для 2-годичной летальности – ОР=3,09 (ДИ 95% – 1,45-6,7), пороговый уровень ФНОα – 11,2 пг/мл; ОР=1,1 (ДИ 95% – 1,04-1,17); для критических сердечно-сосудистых событий – ОР=2,97 (ДИ 95% – 1,08-8,15), пороговый уровень ФНОα >19,66 пг/мл; ОР=8,2 (ДИ 95% – 1,1-23), период последующего наблюдения – 13,1 месяцев [254, 334, 393, 436]. В то же время, в работах других авторов прогностическая ценность искомого биомаркера при недостаточности кровообращения не нашла однозначного подтверждения [392, 393]

1.3.4.3. Определение фактора некроза опухоли α в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности

В доступной литературе отсутствуют упоминания о клинических исследованиях, непосредственно посвященных сравнительному анализу сывороточных концентраций ФНОα у больных с ВП и ХСН. Тем не менее, при раздельном определении биомаркера у пациентов с ВП в зависимости от наличия сопутствующей кардиальной патологии (включая недостаточность кровообращения), его уровни существенно не различались [417].

В исследовании значимости различных лабораторных параметров для дифференциального диагноза ВП и тромбоэмболии легочной артерии, не было получено достоверных различий по исходной концентрации ФНОα в трех группах: 56,12±80,44 пг/мл (ВП), 30,92±20,47 пг/мл (тромбоэмболия,

ассоциированная с лихорадкой (возможная инфаркт-пневмония)) и 55,65±80,38 пг/мл (тромбоэмболия без лихорадки), *p*=0,825 (N=46) [440].

Наконец, при сравнении уровня цитокина у пациентов с ВП и у лиц с кардиогенным шоком было выявлено его значительное повышение лишь при пневмонии (32 пг/мл), тогда как крайнее проявление острой декомпенсации недостаточности кровообращения характеризовалось относительно невысоким значением ФНОα (11 пг/мл) [176].

1.3.5. Исследование натрийуретических пептидов сыворотки крови

Сердечные НУП – нейрогормоны, к основным физиологическим эффектам которых относят вазодилатацию и повышение диуреза [2]. Выделяют предсердный НУП (ПНУП) и МНУП [57, 123]. Оба белка синтезируются кардиомицитами в виде прогормонов, расщепляются на активные формы С-фрагменты, (собственно ПНУП и МНУП) и неактивные концевые фрагменты (N-ПНУП и N-МНУП) [315]. Традиционно «семейство» НУП рассматривается в качестве универсальных маркеров сердечной недостаточности, но наряду с этим повышение их уровня выявлено и при некоторых других заболеваниях [57].

1.3.5.1. Определение натрийуретических пептидов при внебольничной пневмонии

В ряде исследований было выявлено повышение уровня НУП при различных ИНДП в сравнении со здоровыми добровольцами [9, 146, 339, 354]. У лиц с ВП показатели биомаркеров, по данным разных авторов, существенно колебались: от 26 пг/мл до 273 пг/мл (МНУП) и от 9,1 пмоль/л до 151 пмоль/л (ПНУП) [96, 103, 116, 294, 307, 344, 368, 449, 460]. При этом концентрация ПНУП была достоверно выше у лиц без предшествующей АБТ, а также у пожилых пациентов [96, 307, 344]. ВП характеризовалась максимальным уровнем биомаркера в сравнении с другими ИНДП: 127,2±80,6 пг/мл и 75±75,9 пг/мл (обострение ХОБЛ), 45,9±38,3 пг/мл (острый бронхит), *p*=0,003 [146, 294].

При определении N-ПНУП у больных с пневмонией различной этиологии были получены следующие результаты: возбудитель не установлен – 80,6 (46,8-191,5) пмоль/л, респираторные вирусы – 117 (46,8-180) пмоль/л, смешанная микрофлора – 99,1 (49,5-214,5) пмоль/л, типичные бактериальные возбудители (N=38) – 74,5 (46,3-132,5) пмоль/л, атипичные возбудители – 56 (33-77,8) пмоль/л [307]. При идентификации *S. pneumoniae* уровень данного биомаркера составил 69,25 (44,77-113,85) пмоль/л, при выявлении других микроорганизмов – 88,75 (51,56-138,45) пмоль/л, $p>0,05$ [452]. Анализ N-ПНУП в зависимости от результатов гемокультуры выявил некоторое повышение его сывороточных концентраций у лиц с бактериемией, которое не всегда было достоверным [146, 307, 452]. Наряду с этим некоторые авторы отрицали значимую взаимосвязь рассматриваемых биомаркеров с этиологией ВП [306, 344].

В ряде исследований была продемонстрирована положительная корреляция уровня НУП и рангом оценки по диагностическим шкалам: МНУП и PORT – $r=+0,15$ ($p=0,015$), МНУП и CURB-65 – $r=+0,41$ ($p=0,05$), N-ПНУП и PORT – $r=+0,68$ ($p<0,0001$) [137, 294, 306; 307; 449]. Кроме того, уровень данного биомаркера был достоверно выше у госпитализированных пациентов в сравнении с амбулаторными [96, 344]. Развитие осложнений также ассоциировалось с увеличением сывороточных концентраций N-ПНУП относительно неосложненного течения ВП: 11,2 пмоль/л-359,4 пмоль/л и 8,7 пмоль/л-191,2 пмоль/л соответственно, $p<0,05$ [306, 368, 452]. Однако по некоторым данным, уровень биомаркеров не зависел от тяжести заболевания [306, 452].

Значимая роль НУП была доказана в отношении большинства аспектов прогноза при пневмонии [94, 96, 105, 122, 197, 364, 419, 449]. Так, классифицирующая способность для предикции госпитализации характеризовалась AUC=0,76 (ДИ 95% – 0,72-0,8), $p<0,01$ (N-ПНУП), тяжелого течения заболевания – AUC=0,68 (ДИ 95% – 0,6-0,75), $p<0,001$ (N-МНУП). Однако предложенные авторами пороговые значения биомакреров характеризовались неэффективным соотношением чувствительности и

специфичности [96, 105]. Аналогичные результаты были получены и для предикции осложнений ВП [452].

Исходный уровень НУП был достоверно выше у умерших больных в сравнении с выжившими: 439,2 пг/мл и 114,3 пг/мл (МНУП); 3658 пг/мл-4629 пг/мл и 841,7 пг/мл-1212 пг/мл (N-МНУП); 175,9 пмоль/л-259 пмоль/л и 71,8 пмоль/л-93,5 пмоль/л (N-ПНУП) соответственно. При этом классифицирующая способность НУП по AUC составляла: для показателя летальности в течение месяца – от 0,71 (ДИ 95% – 0,61-0,81) до 0,81 (ДИ 95% – 0,67-0,95), в течение 2 месяцев – от 0,69 (ДИ 95% – 0,64-0,73) до 0,75 (ДИ 95% – 0,66-0,84), в течение 6 месяцев – 0,73. Риск смерти от ВП характеризовался при определении МНУП ОР=1,07 (ДИ 95% – 1,02-1,11), *p*=0,003, ОР=10,01 (ДИ 95% – 1,32-75,70), *p*=0,03; N-МНУП – ОШ=1,53 (ДИ 95% –1,13-2,06), *p*=0,006; N-ПНУП – ОР=6,62 (ДИ 95% – 2,27-19,25) и ОШ=7,1 (ДИ 95% – 2,4-21) [105, 140, 146, 307, 344, 364, 449, 452, 465].

1.3.5.2. Определение натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности

Развитие ХСН ассоциировано с гиперсекрецией НУП, обусловленной напряжением и растяжением стенок левых камер сердца [6, 7, 31, 43, 48, 193, 316, 317].

Исходные средние сывороточные концентрации биомаркеров при ХСН, по данным разных авторов, составляли: 140,5 пг/мл-1394 пг/мл (МНУП), 1771 пг/мл-6929 пг/мл (N-МНУП), 390 пг/мл (ПНУП) [108, 120, 253, 265, 275, 333, 367, 445, 460]. При этом межиндивидуальная вариабельность результатов могла быть обусловлена влиянием дополнительных факторов: возраст, пол, вес, сопутствующие заболевания [24, 135, 147, 332, 401]. Диагностическая ценность пептидов для предикции развития ХСН в течение 14 лет при оценке N-МНУП соответствовала ОР=1,63 (95% ДИ – 1,29-2,06), *p*<0,001, N-ПНУП – ОР=1,26 (95% ДИ – 1,02-1,56), *p*=0,03 [109].

Вопрос об эффективности тестов на НУП для подтверждения уже существующей кардиальной дисфункции остается дискутабельным, что

обусловлено различиями в чувствительности, специфичности и ППЗ рассматриваемых пороговых значений, а также методическими подходами к диагнозу изучаемого синдрома [2, 390].

Согласно национальным рекомендациям при остром начале и выраженной динамике симптомов уровень МНУП для верификации СН должен быть ≥100 пг/мл, N-МНУП – ≥300 пг/мл, при постепенном начале – ≥35 пг/мл и ≥125 пг/мл соответственно [45]. В настоящее время разработаны эффективные экспресс-тесты, позволяющие определять НУП в течение 8-15 минут с чувствительностью 82-90% и специфичностью 65-99% [95, 184, 459].

Более тяжелое течение ХСН характеризовалось нарастанием секреции НУП [10, 24, 40, 57, 275]. При повышении ФК концентрации данных биомаркеров изменялись прямо пропорционально: I ФК – 83,1 пг/мл-244 пг/мл, II ФК – 73,4 пг/мл-389 пг/мл, III ФК – 459 пг/мл-640 пг/мл, IV ФК – 817 пг/мл-2177,2 пг/мл, III+IV ФК – 184,2 пг/мл (МНУП); а также II ФК – 320 пг/мл, III+IV ФК – 530 пг/мл (ПНУП) [57, 95, 209, 265]. При этом классифицирующая способность МНУП по предикции ХСН всех ФК соответствовала AUC=0,97 (95% ДИ – 0,96-0,98) и повышалась по мере увеличения класса [95].

Однако, несмотря на бесспорную зависимость между уровнем НУП и выраженностью симптомов кардиальной дисфункции, следует помнить, что при острой декомпенсации ХСН ответная секреция гормонов нарастает постепенно и регистрируется лишь через 24 часа после гемодинамического сдвига [2].

При сопоставлении с эхокардиографическими параметрами была выявлена статистически значимая корреляция МНУП с ФВ ЛЖ (r=-0,31), индексом объема левого предсердия (r=+0,55), средним давлением в легочной артерии (r=+0,37) и правом предсердии (r=+0,5), средним давлением заклинивания легочной артерии (r=+0,51) [24, 275]. Концентрации НУП при СДЛЖ были, как правило, выше, чем при ССФЛЖ [80, 98, 108, 194, 397]. В целом, скрининговые тесты также демонстрировали бóльшую эффективность для диагностики СДЛЖ [2, 461].

В ряде исследований оценивалась практическая значимость серийного определения биомаркеров на фоне лечения ХСН [120, 136, 468]. Так, уровень МНУП при выписке снижался относительно исходного как при СДЛЖ (с 1095±907 пг/мл до 556±491 пг/мл, $p<0,01$), так и при изолированной ДДЛЖ (с 564±328 пг/мл до 260±182 пг/мл, $p<0,01$) [397]. Аналогичные результаты были получены для N-МНУП у лиц, подвергшихся ресинхронизирующей терапии [139].

Анализ сывороточных концентраций НУП в динамике позволял более объективно контролировать эффективность лечения ХСН [5, 34, 76, 198, 333, 445, 468]. В частности, при дополнительном серийном определении МНУП и N-МНУП у пациентов с СДЛЖ неблагоприятные сердечно-сосудистые события регистрировались достоверно реже (24-27% случаев), чем у больных, алгоритм ведения которых не включал мониторинг уровня биомаркеров (52-53% случаев) [333, 445].

Во многих исследований была доказана взаимосвязь между концентрацией НУП и прогнозом ХСН, которая не зависела от параметров систолической функции левого желудочка [159, 393, 399, 421, 468]. Исходный уровень МНУП и N-МНУП у лиц с неблагоприятным исходом недостаточности кровообращения, как правило, был достоверно выше, чем в группе сравнения (больные без критических сердечно-сосудистых событий) [23, 253, 275, 361].

Классифицирующая способность НУП по предикции смерти при ХСН в отдельных исследованиях отличалась вариабельностью: AUC=0,63 (10-летняя летальность (МНУП)); AUC=0,83±0,007, $p=0,0001$ (2-годичная летальность с пороговым уровнем МНУП >690 пг/мл (чувствительность – 90%, специфичность – 73%)) [253, 393].

Риск годичной летальности при ХСН для мономерной и многомерной моделей, включавших МНУП, соответствовал ОШ=2,26 (1,77-2,93), $p<0,001$, и ОШ=1,92 (1,42-2,63), $p<0,001$ [363]. В другом исследовании ОР неблагоприятного исхода для тех же моделей не превышал 1 [275].

1.3.5.3. Определение натрийуретических пептидов в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и сердечной недостаточности

Дизайн большинства представленных исследований предполагал анализ практической ценности НУП для выявления причин остро возникшего дыхательного дискомфорта у лиц с неопределенным клиническим диагнозом. В частности, в исследовании BACH, включавшем пациентов с внезапно развившейся одышкой, для дифференциальной диагностики СН и ВП был предложен пороговый уровень N-ПНУП >350 пмоль/л [450].

При оценке генеза остро возникших респираторных нарушений (в 42,2% случаев впоследствии ассоциированной с ХСН, а в 33,1% – с ИНДП) у госпитализированных пациентов пороговый уровень N-ПНУП, равный 120 пмоль/л, позволил подтвердить недостаточность кровообращения с чувствительностью 93%, специфичностью 37%, ОПЗ=88%, ППЗ=52%, точностью 61%. [224].

Последовательно ранжированные пороговые значения МНУП (от ≥100 пг/мл до ≥700 пг/мл) отличались вариабельной ценностью по предикции ХСН у пожилых лиц с одышкой, которая характеризовалась: чувствительностью – 96-77%, специфичностью – 26-78%, ОПЗ – 75-62%, ППЗ – 72-87% [460]. В аналогичном исследовании L.K. Morrison и соавт. для уровней МНУП то 94 пг/мл до 240 пг/мл были получены пороги чувствительности от 86% до 96%, специфичности – от 98% до 79%, ОПЗ – от 83% до 93%, ППЗ – от 98% до 86% соответственно [2002-458].

Исходные концентрации МНУП при кардиогенном (декомпенсация ХСН) и некардиогенном (80% случаев ВП) генезе двусторонних инфильтративных изменений в легких достоверно различались, составив 1270 пг/мл и 473 пг/мл соответственно, p=0,001. При включении данного биомаркера в алгоритм рутинной диагностики уровень последнего <1034 пг/мл был ассоциирован с более высокой вероятностью пульмонологического диагноза (ОР=1,20 (95% ДИ

– 1,01-1,42), *p*=0,001), тогда как предикция кардиогенных инфильтратов характеризовалась AUC=0,99 [339].

При параллельном определении НУП у больных с ХСН и ВП их средние концентрации оказались вариабельными и составили: для МНУП – 766 пг/мл-1394 пг/мл (ХСН), 66 пг/мл-273 пг/мл (ВП), 400 пг/мл-1138 пг/мл (ВП+ХСН); для N-ПНУП – 417 пмоль/л (ХСН), 141 пмоль/л (ВП), 398 пмоль/л (ВП+ХСН). При этом в большинстве исследований статистическая значимость полученных различий не указывалась [116, 450, 460].

1.4. Заключение

Подытоживая изложенное выше, трудно переоценить важность исследования биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции в субпопуляциях пациентов с ВП и синдромом ХСН. Взаимосвязь данных белков с риском развития, этиологией, тяжестью течения, клиническими проявлениями, развитием осложнений и прогнозом обоих заболеваний многократно доказана и не вызывает сомнений. Серийный анализ уровня отдельных биомаркеров на фоне лечения позволяет оптимизировать стандартные алгоритмы контроля эффективности системной АБТ пневмонии и базисной терапии недостаточности кровообращения.

Определение большинства рассматриваемых параметров является вполне доступным после валидации и внедрения относительно недорогих и эффективных методик их оценки (в том числе, экспресс-тестов).

Наряду с работами, посвященными изучению роли данных биомаркеров в развитии и прогрессировании заболеваний, соответствующих типу их физиологической и патофизиологической активности, рядом авторов продемонстрированы изменения профиля их секреции и при других нозологиях. Данный факт может свидетельствовать о патогенетической универсальности большинства рассматриваемых пептидов и указывает на потенциальные перспективы их использования для дифференциальной диагностики патологий, характеризующихся сходной клинической картиной, к которым относятся ВП и ХСН [322].

Однако большинство исследований, посвященных изучению роли различных биомаркеров в патогенезе указанных заболеваний, проводилось на стандартных субпопуляциях пациентов с конкретной нозологией, то есть без учета фактора коморбидности. Представленные работы, как правило, не включали интегральную оценку прикладного значения искомых белков для дифференциальной диагностики пневмонии и декомпенсации недостаточности кровообращения. Таким образом, параллельное определение биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции при сочетании данных заболеваний требует всестороннего анализа и, несомненно, является актуальным как в фундаментальном научном аспекте, так и с позиций рутинной клинической практики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в рамках исследовательского проекта межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии на базе двух муниципальных лечебно-профилактических учреждений (МЛПУ) г. Смоленска: Клиническая больница скорой медицинской помощи (КБСМП) и Смоленская областная клиническая больница (СОКБ).

Во время проведения исследования строго соблюдались этические нормы, изложенные в текущей редакции Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Гонконг, 1989г.). Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом до его начала. Перед включением от каждого пациента было получено письменное информированное согласие в двух экземплярах. Пациент мог в любое время отказаться от участия в исследовании без объяснения причин. В случае отказа данный факт не влиял на характер и качество оказываемой медицинской помощи.

Исследование состояло из трех частей (этапов), включавших разработку алгоритма диагностики ВП у пациентов с ХСН на основании количественного определения сывороточных биомаркеров воспаления, кардиальной дисфункции, его валидацию, а также анализ структуры возбудителей ВП.

На каждого пациента заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта, в которой указывались демографических параметры, анамнестических данные, клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики течения заболеваний, получаемая фармакотерапия, показатели эффективности лечения и прогноза.

2.1. Когортное проспективное исследование диагностической ценности сывороточных биомаркеров у лиц с сердечной недостаточностью и подозрением на внебольничную пневмонию

Набор пациентов для первой части исследования осуществлялся на базе МЛПУ КБСМП и СОКБ. В исследование планировалось включить 70 госпитализированных больных, отобранных согласно протоколу.

Критериями включения являлись: наличие письменного информированного согласия; возраст 18 лет и старше; появление симптомов заболевания в амбулаторных условиях или в течение 48 ч с момента госпитализации; наличие клинических (появление или усиления кашля, мокроты, одышки, боль в грудной клетке, связанная с кашлем и дыханием, локально выявляемые хрипы, укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, шум трения плевры и др.) и/или лабораторных (количество лейкоцитов $>10\times10^9$/л или $<4{,}5\times10^9$/л или $\geq$15% незрелых форм нейтрофилов) предполагаемой ВП; ХСН II-IV ФК любой этиологии (ФК определялся на основании записей в амбулаторной карте/выписках из истории болезни, предшествующих данному эпизоду ВП.

К критериям исключения относились: госпитализации по любому поводу в течение предшествующих 14 дней; наличие злокачественных новообразований, требующих хирургического лечения, лучевой или химиотерапии; беременность или период лактации; синдром зависимости от алкоголя, наркотических средств, инфицирование вирусом иммунодефицита человека; муковисцидоз, активный туберкулез легких, тромбоэмболия легочной артерии, эмпиема плевры, рак лёгкого и метастатическое поражение лёгких; системная АБТ по поводу данного эпизода ВП продолжительностью более 24 часов в предшествующие 7 суток.

После подписания формы информированного согласия при включении в исследование проводился расспрос пациента с регистрацией демографических характеристик, жалоб, данных анамнеза заболевания (ВП (ИДП) и ХСН) и жизни, предшествующей фармакотерапии, затем выполнялось физическое

исследование. Дополнительные методы включали лабораторные (общий и биохимический анализ крови, определение сывороточных биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции, микробиологические анализы крови, мокроты, мочи) и инструментальные (электрокардиографическое исследование (ЭКГ), ЭхоКГ по специальному протоколу, РГ ОГК и МСКТ ОГК. Выбор фармакотерапии, включая системную АБТ, осуществлялся лечащим врачом пациента согласно стандартам, принятым в данном лечебном МЛПУ.

С учетом результатов МСКТ ОГК пациенты были разделены на две группы: группа 1 – с верифицированной ВП, группа 2 – без ВП (с симптомами и признаками других ИДП и/или декомпенсации ХСН). Суммарный период наблюдения за пациентами составлял 4-6 недель и включал три визита: Визит1 – первые 24 часа с момента госпитализации, Визит2 – 10-14 день лечения, Визит3 – 28-42 день лечения.

На Визите1 выполнялись следующие процедуры: получение письменного информированного согласия на участие в исследовании, сбор анамнестических данных, физическое исследование пациента, оценка и регистрация общего состояния и симптомов ИДП (кашель, отделение мокроты, одышка, повышение температуры тела), определение основных показателей жизнедеятельности (измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), дыхательных движений (ЧДД), термометрия), оценка наличия и выраженности признаков декомпенсации ХСН (одышка, отеки), РГ ОГК и МСКТ ОГК, ЭКГ и ЭхоКГ, получение образцов венозной крови для общего, биохимического, культурального анализа, определения сывороточных биомаркеров, получение образцов мокроты для микробиологического исследования, получение образцов мочи для экспресс-теста на пневмококковую антигенурию, регистрация фармакотреапии.

На Визите2 проводились: оценка динамики общего состояния пациента, клинических симптомов ВП/ИДП и ХСН, эффективности терапии, повторная регистрация основных показателей жизнедеятельности и получение образцов

венозной крови для количественного определения всех сывороточных биомаркеров.

Визит3 включал повторное выполнение ЭхоКГ и получение образцов венозной крови для количественного определения сывороточных биомаркеров.

Все данные, полученные во время каждого визита, регистрировались в индивидуальной регистрационной карте.

Назначение системной АБТ считалось необоснованным во всех случаях неподтвержденного методом МСКТ ОГК диагноза ВП. При этом расчет фактических прямых затрат, связанных с неоправданным применением АМП, осуществлялся по стоимости АБТ в стационаре на основании накладных аптек МЛПУ с ценами на лекарственные средства и расходные материалы, закупавшиеся в период выполнения работы. Потенциальные прямые затраты при возможном использовании оригинальных АМП оценивались по средней закупочной цене препарата (источник – www.pharmindex.ru, период проведения анализа – февраль 2019 г.). Медиана затрат на одного пациента рассчитывалась с учетом стоимости самого лекарственного средства, местного анестетика, инфузионных растворов, шприцев, игл и систем, предназначенных для его приготовления и введения.

2.2. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности нового алгоритма диагностики внебольничной пневмонии у лиц с сопутствующей сердечной недостаточностью

Вторая часть исследования предполагала валидацию алгоритма диагностики ВП у пациентов с ХСН, предложенного на основании результатов первой части. Исследование проводилось на базе МЛПУ КБСМП. В него планировалось включить госпитализированных пациентов, отобранных согласно критериям включения/исключения, используемым на первом этапе.

Вероятность диагноза ВП предварительно оценивалась на основании доступных данных по 4-уровневой шкале Ликерта (4-level Likert scale). В соответствии с данной шкалой, диагноз ВП характеризовался как «маловероятный», «возможный», «вероятный» и «определенный». Вследствие

нецелесообразности использования дополнительных методик в случаях однозначного результата стандартного алгоритма в исследование включались только пациенты, имеющие промежуточные ранги подтверждения пневмонии («возможный» или «вероятный»).

После подписания формы информированного согласия у пациента подробно выяснялись демографические характеристики, главные жалобы, ассоциированные с ИДП и ХСН, данные анамнеза заболеваний и жизни, сведения о предшествующей фармакотерапии, выполнялось физическое исследование, рутинные инструментальные и лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, ЭКГ, ЭхоКГ, РГ ОГК).

После скрининга методом случайной рандомизации пациенты были распределены в соотношении 1:1 в две группы: группа 1 – с дополнительным включением в диагностический алгоритм количественного определения С-РБ в сыворотке крови, группа 2 – с диагнозом ВП, верифицированном только методами рутинной клинической практики. Первая группа пациентов в зависимости от результатов определения С-РБ была разделена на две подгруппы: подгруппа 1-А (уровень С-РБ >28,5 мг/л) и подгруппа 1-Б (уровень С-РБ ≤28,5 мг/л). Пациентам подгруппы 1-А, вероятность диагноза ВП у которых была наиболее высока, назначалась пролонгированная (продолжительностью более 1 суток) системная АБТ. Больные подгруппы 1-Б АМП не получали, или они отменялись в течение первых 24 часов госпитализации. Пороговое значение концентрации С-РБ в сыворотке крови, достаточное для назначения системной АБТ (28,5 мг/л) было определено по результатам первого этапа исследования (чувствительность метода – 85%, специфичность метода – 91%).

Дополнительно пациентам с подтвержденной пневмонией с целью идентификации возбудителя заболевания выполнялись микробиологические исследования респираторных образцов, крови и мочи.

Выбор фармакотерапии, включая АБТ, осуществлялся лечащим врачом пациента согласно стандартам, принятым в МЛПУ. Больным с

неподтвержденным методом количественного определения С-РБ в сыворотке крови диагнозом ВП назначалось патогенетическое и симптоматическое лечение ХСН и ИДП с последующей оценкой состояния в динамике.

Первичной конечной точкой исследования являлась клиническая эффективность (успех) терапии, которая определялась долей больных с улучшением, регистрируемом на 10-14 день лечения. Улучшением считалась положительная динамика клинических симптомов без ухудшения рентгенологической картины. Отрицательная динамика респираторных жалоб, ее отсутствие, смерть пациента, обусловленная ВП, рассматривалась как клиническая неэффективность терапии. В случае выявления положительной динамики симптомов ВП/ИДП (улучшение, выздоровление), сопровождавшейся ухудшением рентгенологической картины основного заболевания, оценка клинической эффективности терапии не проводилась, и первичная конечная точка считалась недостигнутой.

В качестве вторичных конечных точек исследования были определены:

1. Ранняя клиническая эффективность терапии, которая рассчитывалась долей больных с клиническим улучшением на 3-5 день лечения. Отрицательная динамика респираторных симптомов, смерть пациента в данные сроки, обусловленная ВП, рассматривалась как ранняя клиническая неэффективность терапии.

2. Частота развития ранних неблагоприятных исходов в стационаре (возникновение осложнений, перевод в ОРИТ, смерть).

3. Продолжительность госпитализации.

4. Частота развития неблагоприятных исходов (повторная госпитализация по поводу ВП, декомпенсации ХСН, смерть) в течение 28 дней от момента госпитализации в стационар.

5. Показатель летальности в течение 90 и 180 дней от момента госпитализации в стационар.

Общая продолжительность наблюдения должна составляла 6 месяцев. В ходе исследования предусматривалось 6 визитов для каждого пациента: Визит1

– первые 24 часа с момента госпитализации, Визит2 (оценка ранней клинической эффективности) – 3-5 день лечения, Визит3 (оценка исхода заболевания) – 10-14 день лечения, Визит4 (возможен телефонный контакт) – 29-36 день лечения, Визит5 (телефонный контакт): – 91-98 день лечения, Визит6 (телефонный контакт): – 181-188 день лечения.

На Визите1 выполнялись следующие процедуры: получение письменного информированного согласия на участие в исследовании, сбор анамнестических данных, физическое исследование пациента, оценка и регистрация общего состояния и симптомов ИДП (кашель, отделение мокроты, одышка, повышение температуры тела), определение основных показателей жизнедеятельности (измерение САД и ДАД, ЧСС, ЧДД, сатурации крови кислородом (SpO_2), термометрия), оценка наличия и выраженности признаков декомпенсации ХСН (одышка, отеки), РГ ОГК, ЭКГ и ЭхоКГ, получение образцов венозной крови для общего, биохимического, культурального анализа, определения С-РБ (в группе 1), получение респираторных образцов для микробиологического исследования, получение образцов мочи для экспресс-теста на выявление растворимого антигена *S.pneumoniae* и *L.pneumophila* серогруппы 1, регистрация предшествующей и сопутствующей фармакотерапии.

Визит2 включал оценку динамики общего состояния, клинических симптомов ИДП и ХСН, определение основных показателей жизнедеятельности, РГ ОГК при необходимости (в случае выявления ранней клинической неэффективности терапии), получение образцов крови для общего и биохимического анализа крови при необходимости (также в случае выявления ранней клинической неэффективности терапии), регистрацию получаемой в стационаре фармакотерапии и немедикаментозных методов лечения.

На Визите3 проводились: оценка динамики общего состояния, клинических симптомов ИДП и ХСН, определение основных показателей жизнедеятельности, повторная РГ ОГК, получение образцов крови для общего и биохимического анализа, оценка исхода ВП и клинической эффективности

терапии, регистрация получаемой в стационаре фармакотерапии и немедикаментозных методов лечения.

На Визите4 выполнялась повторная оценка исхода ВП при необходимости (в случае выявления клинической неэффективности терапии на Визите3), РГ ОГК при необходимости (также в случае отсутствия рентгенологической динамики на Визите3), оценка частоты рецидивов ВП и эпизодов декомпенсации ХСН (повторная госпитализация), 28-дневной летальности.

Визит5 и Визит6 включали оценку 90-дневной и 180-дневной летальности соответственно.

В течение пребывания в стационаре (Визит1-Визит3) регулярно фиксировалась получаемая пациентом фармакотерапия: системная АБТ, дополнительная терапия ИДП (муколитическая, бронхолитическая), терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы и других клинически значимых нозологий (предшествующая, настоящая). При этом указывалось наименование лекарственного препарата, разовая доза, путь введения, кратность назначения, продолжительность курса применения. Кроме того, на Визите1-Визите3 регистрировались немедикаментозные методы лечения (оксигенотерапия, физиотерапия), кратность назначения и продолжительность курса применения.

Все данные, полученные во время каждого из визитов, были отражены в индивидуальной регистрационной карте.

2.3. Проспективное исследование структуры возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных больных с сопутствующей сердечной недостаточностью

У пациентов с верифицированной ВП на фоне ХСН до начала системной АБТ осуществлялось получение свободно отделяемой или индуцированной мокроты (при ее наличии) для бактериологического исследования. По клиническим показаниям дополнительно исследовалось не менее двух образцов венозной крови из периферических вен. Получение образцов для микробиологического исследования осуществлялось как можно раньше с

момента верификации диагноза ВП и не позднее 24 ч с момента госпитализации.

Микробиологическое исследование включало бактериоскопию мазков мокроты, окрашенных по Граму для оценки ее качества, посев клинического материала, выделение и идентификацию возбудителей. Для получения культур аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовались селективные и дифференциально-диагностические среды. Критерием качества респираторного образца считалось выявление при просмотре не менее 10 полей зрения под малым увеличением микроскопа 25 и более полиморфноядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток.

У большинства пациентов проводился иммунохроматографический экспресс-тест на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче с использованием коммерческих наборов BinaxNOW®*S.pneumoniae* и BinaxNOW®*Legionella* (Alere Scarborough, Inc. США).

Идентификация атипичных возбудителей и респираторных вирусов осуществлялась методом ПЦР. В качестве субстрата использовалась мокрота с предварительной обработкой муколизином, при ее отсутствии – орофарингеальный образец без предварительной обработки, а также цельная кровь.

Экстракцию дезоксирибонуклеиновых (ДНК) и рибонуклеиновых кислот (РНК) проводили с использованием набора «РИБО-преп» в присутствии внутреннего контроля из 100 мкл клинического материала согласно инструкции производителя (АмплиСенс, Россия). Элюцию ДНК/РНК проводили в 100 мкл РНК-буфера. Для экстракции использовали цельную кровь. С целью снижения вязкости мокроту предварительно обрабатывали реагентом «МУКОЛИЗИН» (АмплиСенс, Россия) в соотношении 1:5 (1 часть мокроты и 5 частей муколизина) и инкубировали в течение 20-30 минут при комнатной температуре, встряхивая каждые 2-3 минуты. кДНК получали методом

обратной транскрипции с применением комплекта реагентов «РЕВЕРТА-L» согласно инструкции производителя (АмплиСенс, Россия).

Исследование образцов осуществлялось методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени. ДНК *S. pneumoniae* и *H. influenzae* определяли в количественном формате методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации (линейный диапазон измерения – 5000-100.000.000 копий ДНК/мл). ДНК *S. pneumoniae* детектировали по каналу JOE, ДНК *H. influenzae* – ROX, внутренний контроль – FAM. Для установления этиологии ВП дополнительно использовали наборы реагентов для проведения ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, выявляющие РНК и ДНК основных респираторных вирусов и бактерий (АмплиСенс, Россия): «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс® Mycoplasma pneumoniae/ Chlamydophila pneumoniae-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A/H1-swine-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL». Постановку ПЦР с детекцией в режиме реального времени осуществляли на амплификаторах Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Германия), CFX96 and IQ5 (Bio-Rad, США) (BIOER, Китай). Общий объем реакции – 25 мкл, включая 10 мкл экстрагированной РНК/ДНК.

Культуральное исследование мокроты и крови, а также иммунохроматографические экспресс-тесты на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в моче проводились в микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск). ПЦР-диагностика респираторных образцов и крови выполнялась в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва).

Этиологический диагноз считался достоверным при выявлении клинически значимых возбудителей культуральным методом в крови и положительных экспресс-тестах на пневмококковую и легионеллезную антигенурию, вероятным – при обнаружении в качественном образце мокроты “типичных” бактериальных возбудителей при культуральном исследовании, респираторных вирусов и “атипичных” возбудителей – методом ПЦР.

Для оценки перспектив повышения эффективности этиологической диагностики ВП проводилось сопоставление результатов идентификации «типичных» бактериальных возбудителей (*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*) различными методами (культуральная диагностика и экспресс-тесты в сравнении с ПЦР).

2.4. Лабораторные методы исследования

2.4.1. Рутинные лабораторные методы исследования

Рутинными лабораторными методами исследования, обязательными для первого и второго этапа, являлись общий анализ крови и биохимический анализ крови.

Общий анализ крови на первом этапе исследования выполнялся однократно (на Визите1) и включал определение стандартных показателей: гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов. При этом в индивидуальной регистрационной карте первого этапа исследования регистрировался лишь уровень лейкоцитов и их незрелых форм, а так же наличие клинически значимых изменений. На втором этапе общий анализ крови проводился на Визите1 и Визите3, а при необходимости – и на Визите2 (в случае ранней клинической неэффективности терапии). В индивидуальной регистрационной карте фиксировались все определяемые показатели в динамике.

Биохимический анализ крови на первом этапе исследования выполнялся однократно (на Визите1) и включал определение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина, глюкозы, креатинина, остаточного азота мочевины (АМ), холестерина, натрия, калия, хлора. При этом в индивидуальной регистрационной карте отмечались только клинически значимые изменения показателей. На втором этапе биохимический анализ крови выполнялся на Визите1 и Визите3, а при необходимости – на Визите 2 (в случае ранней клинической неэффективности терапии). При этом дополнительно к перечисленным выше параметрам регистрировался уровень

общего белка, альбумина, мочевины. АМ, калий и хлор не определялись. Полученные результаты отражались в ИРК количественно в динамике.

Общие и биохимические анализы крови проводились в лаборатории Центра клинических исследований диагностических и лекарственных средств НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск).

2.4.2. Методы определения сывороточных биомаркеров

На первом этапе исследования все сывороточные биомаркеры (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6, ФНОα, МНУП) определялись на трех визитах. Второй этап исследования предполагал анализ исходного уровня С-РБ в одной группе 1 с целью подтверждения диагноза ВП.

Определение С-РБ проводилось в лаборатории Центра клинических исследований диагностических и лекарственных средств НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск) методом фотометрической иммунотурбдиметрии на полуавтоматическом анализаторе Humalyzer 2000 (HUMAN, GmbH, Германия) с использованием диагностических наборов HUMAN (Германия). Референсные значения С-РБ составили 0-8 мг/л.

Исследование остальных биомаркеров выполнялось на базе МАУ «Клинико-диагностический центр» (г. Екатеринбург). Определение уровня ПКТ проводилось методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе mini-VIDAS (BioMerieux, Франция) с использованием диагностических наборов BioMerieux (VIDAS BRAHMS, Франция). Стандартизация исследований осуществлялась для каждого набора с применением контрольных образцов и калибровочной карты (VIDAS BRAHMS, Франция). Референстные значения биомаркера составили <0,1 нг/мл.

Определение концентрации в сыворотке крови цитокинов (ИЛ-6 и ФНОα) проводилось методом твердофазного «сэндвич» варианта иммуноферментного анализа с использованием наборов Интерлейкин-6-ИФА-Бест и альфа-ФНО-ИФА-Бест ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на ИФА-ридере Multiscan EX («Thermo Labsystems», Китай). Референсные значения биомаркеров составили: для ИЛ-6 – 0-10 пг/мл, для ФНОα – 0-6 пг/мл.

Анализ МНУП выполнялся методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе ADVIA Centaur XP (Siemens, США) с использованием диагностических наборов Siemens (закрытая система) и аттестованных контрольных материалов BIO-RAD (США). Референсные значения биомаркера составили: 0-80 пг/мл для лиц в возрасте до 60 лет и 0-100 пг/мл для лиц в возрасте старше 60 лет.

2.5. Инструментальные методы исследования

На первом этапе исследования рентгенографическое исследование ОГК в прямой проекции проводилось с диагностической целью при госпитализации (на Визите1). На втором этапе РГ ОГК в прямой проекции выполнялась на Визите1 (верификация ВП) и Визите3 (оценка течения заболевания). При необходимости данное исследование дополнительно назначалось на Визите2 (в случае ранней клинической неэффективности терапии) и на Визите4 (в случае отсутствия рентгенологической динамики на Визите3).

МСКТ ОГК выполнялось в нативном режиме (без использования контраста) всем пациентам только на первом этапе исследования для подтверждения/исключения диагноза ВП.

ЭКГ с регистрацией 12 стандартных отведениях проводилось на обоих этапах исследования всем больным при госпитализации в стационар.

ЭхоКГ на первом этапе исследования выполнялось на Визите1 и Визите2 по стандартной методике и специальному протоколу, который включал определение следующих показателей: ФВ ЛЖ по методу дисков (Simpson) для оценки систолической функции левого желудочка; соотношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка, анализ легочного венозного спектра для оценки диастолической функции левого желудочка; систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и объема перикардиального выпота (ПВ).

ЭхоКГ на втором этапе исследования проводилось только на Визите1. Для оценки диастолической функции сердца использовались следующие индексы: отношение максимальной скорости раннего диастолического

наполнения митрального кровотока, зарегистрированной с помощью импульсно-волновой допплерографии, к ранней максимальной диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, зарегистрированной с помощью тканевого допплера (E/E’), объем левого предсердия (ОЛП) и индекс объема левого предсердия (ИОЛП). Последний показатель являлся расчетной величиной и определялся по формуле:

ИОЛП=ОЛП/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела пациента ($м^2$).

В свою очередь, ППТ рассчитывалась по формуле Мостеллера:

$ППТ=\sqrt{m \times h/3600}$, где m – масса тела пациента (кг), h – рост пациента (см).

Остальные определяемые показатели соответствовали протоколу ЭхоКГ для первого этапа исследования.

Дополнительно в комментариях указывались органические поражения клапанного аппарата сердца, зоны нарушенной сократимости миокарда и другие клинически значимые изменения в случаях их выявления.

2.6. Статистический анализ

Ввод, обработка и анализ данных осуществлялся отделом информационных технологий НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск) с использованием свободной программной среды для статистических расчётов и графики R v.3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и статистического пакета Statistica 6.0. Проверка гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сводные статистические данные были представлены количеством единиц наблюдений, средним значением и стандартным отклонением, медианой и интерквартильным размахом (первым и третьим квартилями). Сравнительный анализ в зависимости от нормальности распределения в выборках проводился параметрическими или непараметрическими методами.

При внутригрупповых сравнениях использовался критерий Уилкоксона для связных выборок с поправкой по методу Холма при множественных

сравнениях или t-критерий Стьюдента. Для межгрупповых сравнений применялся критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента.

Сводные статистические данные по категориальным переменным были представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение частот осуществлялось с использованием точного критерия Фишера.

Проверка гипотезы о статистической взаимосвязи между случайными величинами для некоторых пар переменных проводилась методом корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r). Корреляционная зависимость при r от ±0,700 до ±1 расценивалась как сильная, при r от ±0,300 до ±0,699 – как средняя, при r от 0 до ±0,299 – как слабая.

Для определения статистической значимости биомаркеров в диагностике ВП выполнялся анализ на основе логистической регрессии. Оценка эффективности каждого биомаркера проводилась независимо от остальных. Таким образом, было построено пять отдельных моделей с одной переменной-предиктором в каждой. Классифицирующая способность статистически значимых биомаркеров оценивалась методом анализа ROC-кривых. Для количественной интерпретации результата ROC-анализа использовался показатель AUC – площадь под ROC-кривой (с расчетом 95% ДИ).

Все статистические тесты проводились для двусторонней гипотезы на уровне значимости 0,05 (различия считались достоверными при $p<0,05$).

Для расчёта количества пациентов, необходимых для второго этапа исследования, применялся подход с фиксированной границей не меньшей эффективности. При этом для демонстрации не меньшей эффективности необходимо было сохранить как минимум 85% эффекта стандартного алгоритма диагностики ВП. При соотношении объема выборок 1:1 с одинаковой предполагаемой долей клинического успеха на уровне 90% для достижения не менее 80% мощности ($\beta=0,2$) при односторонней ошибке I рода $\alpha=2,5\%$ и коэффициенте сохранения эффекта стандартного алгоритма 0,85 граница не меньшей эффективности (δ) соответствовала -13,5%. Для реализации данного дизайна в исследование необходимо было включить 152

пациента (по 76 в каждой группе), отобранных согласно критериям включения/исключения и достигших первичной конечной точки. Поскольку анализ проводился по протоколу, а не по намерению лечить, запланированное количество больных было увеличено на 5% (до 160) с учетом их возможного выбывания.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты когортного проспективного исследования диагностической ценности сывороточных биомаркеров у лиц с сердечной недостаточностью и подозрением на внебольничную пневмонию

Набор пациентов для исследования проводился параллельно в стационарах двух МЛПУ: КБСМП и СОКБ. Всего было включено 70 больных с подтвержденной ХСН и предполагаемым клинически диагнозом ВП, соответствующих критериям включения/исключения. На основании результатов МСКТ ОГК пациенты были разделены на две группы (по 35 человек каждая): с доказанной ВП (группа 1) и без ВП с симптомами и признаками других ИДП (группа 2).

3.1.1. Демографические, анамнестические и клинические характеристики пациентов

В исследование последовательно были включены взрослые пациенты в возрасте от 50 до 90 лет: 46 (65,7%) женщин и 24 (34,3%) мужчин. Демографические характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=35)	*p*
Пол, N (%)	Мужчины	11 (31,4)	13 (37,1)	>0,05
	Женщины	24 (68,6)	22 (62,9)	
Возраст, годы	Мужчины	66,09±9,44	73,46±10,24	–
	Женщины	80,5 (67,8; 85,0)	78,0 (75,3; 81,8)	–
	Вся выборка	78,0 (64,0; 82,0)	77,0 (71,0; 82,0)	>0,05

Обозначения: p – достоверность различий между группой 1 и группой 2

Данные таблицы демонстрируют, что в каждой группе отмечалось определенное преобладание женщин, равно как и во всей изучаемой

субпопуляции больных. По возрастному показателю достоверных различий между пациентами с подтвержденным диагнозом ВП и лицами с декомпенсацией ХСН и другими ИДП получено не было.

Из 70 больных 46 (65,7%) были госпитализированы в КБСМП, а 24 (34,3%) – в СОКБ. Распределение пациентов по отделениям терапевтического профиля обоих МЛПУ показано на рис. 1.

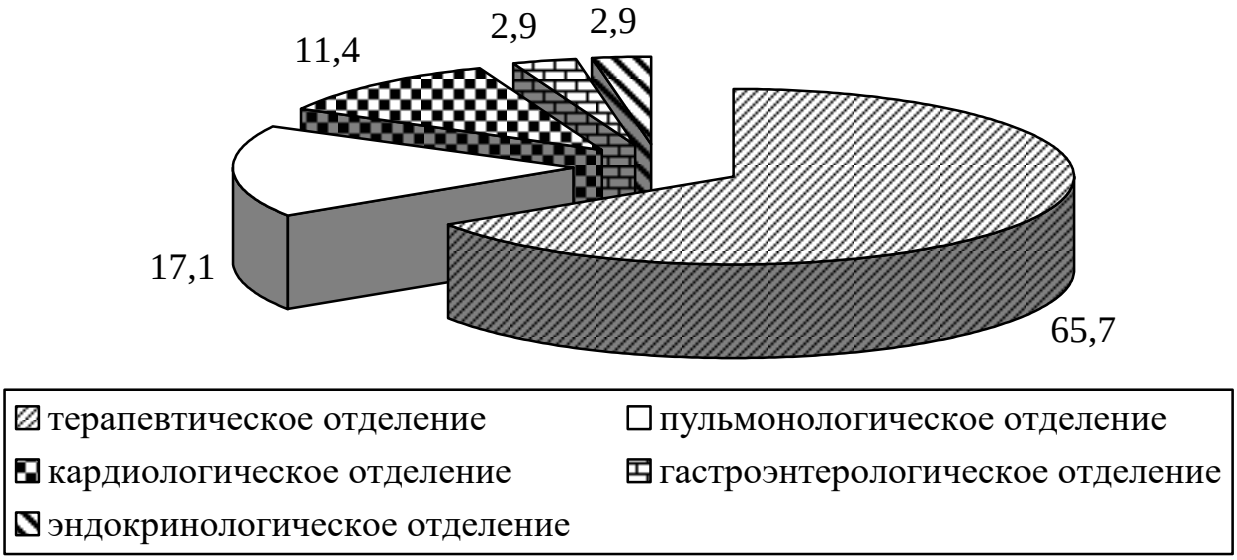

Рис.1. Распределение пациентов по отделениям госпитализации (%, N=70)

Таким образом, подавляющее большинство включенных в исследование лиц (94,3%) получало лечение в отделениях, профиль которых соответствовал клиническому диагнозу.

Продолжительность симптомов ВП/ИДП от начала заболевания до момента обращения в МЛПУ варьировалась от нескольких часов до 15 суток.

Длительность анамнеза ХСН, установленная на основании данных медицинской документации (амбулаторные карты, выписки из истории болезни, заключения ЭхоКГ), колебалась от 1 месяца до 24 лет. Количество эпизодов декомпенсации ХСН в течение последнего года не превышало 3.

Распределение пациентов всей изучаемой субпопуляции по ФК ХСН соответствовало: II ФК – 38/70 (54,3%), III ФК – 29/70 (41,4%), IV ФК – 3/70 (4,3%).

Из 70 человек, включенных в первую часть исследования, 15 (21,4%) отмечали, по крайней мере, один эпизод ВП в течение предшествующего года.

Доля курильщиков на момент первого визита составляла 6/70 (8,6%), ранее курили 5/70 (7,1%) пациентов, никогда не курили 59/70 (84,3%) больных. Стаж курения варьировался от 19 до 45 лет. Индекс курящего человека колебался в пределах 15-45 пачка-лет.

В таблице 2 представлены некоторые данные истории жизни и анамнеза двух основных заболеваний (ВП/ИДП и ХСН) для обеих групп пациентов.

Таблица 2

Анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=35)	*p*
Продолжительность симптомов ВП/ИДП, сутки		7,0 (2,5; 8,5)	5,0 (3,0; 7,0)	>0,05
Наличие других эпизодов ВП в течение последнего года, N (%)	Да	6 (17,1)	9 (25,7)	>0,05
	Нет	26 (74,3)	26 (74,3)	
	Нет данных	3 (8,6)	0 (0)	
Длительность анамнеза ХСН, месяцы		64,0 (48,0; 137,5)	64,0 (49,0; 125,0)	>0,05
Количество эпизодов декомпенсации ХСН в течение последнего года, N		2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	>0,05
ФК ХСН, N (%)	II	21 (60,0)	17 (48,6)	>0,05
	III	12 (34,3)	17 (48,6)	>0,05
	IV	2 (5,7)	1 (2,8)	>0,05
Статус курения, N (%)	Курящий	4 (11,4)	2 (5,7)	–
	В прошлом	2 (5,7)	3 (8,6)	–
	Никогда	29 (82,9)	30 (85,7)	–
Стаж курения, годы		33,8±10	33±10	>0,05
Индекс курящего человека, пачка-годы		33±11	29,8±10	>0,05

Обозначения: те же

Результаты, показанные в таблице, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий по всем изучаемым параметрам, отражающим особенности течения во времени как недостаточности кровообращения, так и пневмонии до момента включения пациентов в исследование.

Таким образом, рассматриваемые группы больных являлись сопоставимыми по исходным анамнестическим характеристикам. Длительность пребывания пациентов с ХСН в стационаре варьировалась от 5 до 38 суток в общей субпопуляции, составляя от 5 до 29 суток у лиц с подтвержденной ВП и от 7 до 38 суток у пациентов с другими ИДП.

На рис. 2 показана средняя продолжительность госпитализации пациентов в сравнении для группы 1 и группы 2 в зависимости от стационара пребывания.

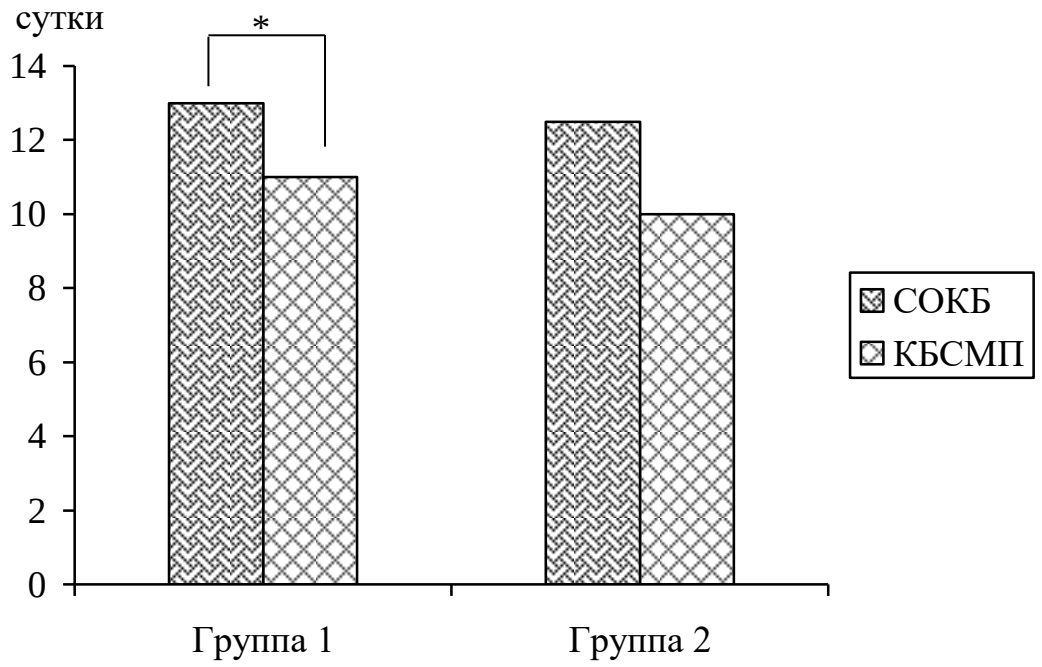

Рис. 2. Продолжительность госпитализации пациентов в различных МЛПУ

Примечание: * – достоверность различий $p<0,05$

При сравнении по группам длительность стационарного лечения больных с доказанной ВП в СОКБ была достоверно выше, чем КБСМП: 13,0 (12,0; 15,8)

суток и 11,0 (9,0; 12,0) суток соответственно, p=0,004. В то же время у пациентов с неподтвержденным диагнозом пневмонии средние сроки госпитализации оказались сопоставимыми, составив 12,5 (10,0; 14,0) суток (СОКБ) и 10,0 (10,0; 11,0) суток (КБСМП), p>0,05. При оценке данного показателя в целом (без учета каждого МЛПУ), достоверных различий также получено не было: общая продолжительность пребывания в стационаре для группы 1 составила 12,0 (10,0; 13,0) суток, а для группы 2 – 10,0 (10,0; 12,0) суток.

Следует отметить, что у большинства пациентов 67/70 (95,7%) при первичной оценке на Визите1 ВП/ИДП было расценена как нетяжелая. В то же время у 3 больных с исходно тяжелым течением заболевания впоследствии пневмония была подтверждена при МСКТ ОГК, и все они были распределены в группу 1. Оксигенотерапия по требованию была назначена 4/70 (5,7%) пациентам в общей субпопуляции: в группе 1 – в 3 случаях, в группе 2 – в 1 случае.

В таблице 3 отражена частота выявления основных жалоб и результатов физического исследования, включавшего осмотр, определение основных показателей жизнедеятельности, перкуссию и аускультацию легких.

Данные таблицы демонстрируют, что частота наиболее распространенных жалоб (одышка, кашель) не различалась в обеих группах. В то же время у пациентов с подтвержденной пневмонией повышение температуры тела регистрировалось достоверно чаще, чем в группе сравнения. Аналогичным образом отличались и абсолютные результаты термометрии. Физическое исследование также не выявило статистически значимого преобладания тех или иных симптомов у больных с ВП или ИДП в сочетании с ХСН.

По основным показателям жизнедеятельности, таким как ЧСС и ЧДД, в изучаемых группах достоверных различий также получено не было. Однако определенного внимания заслуживает превышение референсых значений

данных параметров во всей рассматриваемой субпопуляции больных независимо от верифицированного диагноза.

Таблица 3

Жалобы и результаты физического исследования пациентов обеих групп на Визите1

Характеристика		Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=35)	*p*
Появление / усиление одышки, N (%)		35 (100)	35 (100)	>0,05
Появление / усиление кашля, N (%)		33 (94,3)	31 (88,6)	>0,05
Наличие мокроты, N (%)		14 (40)	12 (34,3)	>0,05
Характер мокроты, N (%)	Слизистая	4 (28,6)	10 (83,3)	–
	Слизисто-гнойная	10 (71,4)	2 (16,7)	–
Повышение температуры тела, N (%)		22 (62,9)	9 (25,7)	0,004
Укорочение перкуторного звука, N (%)		29 (82,9)	23 (65,7)	>0,05
Влажные хрипы/крепитация, N (%)		34 (97,1)	30 (85,7)	>0,05
Шум трения плевры, N (%)		0 (0)	0 (0)	>0,05
Сухие хрипы, N (%)		7 (20)	5 (14,3)	>0,05
Наличие отёков, N (%)		29 (82,9)	28 (80)	>0,05
Распространённость отёков, N (%)	Только стопы	4 (13,8)	8 (28,6)	–
	Стопы и голени	25 (86,2)	19 (67,9)	–
	Анасарка	0 (0)	1 (3,5)	–
ЧДД, в минуту		22,0 (20,5; 24,0)	22,0 (20,0; 22,0)	>0,05
ЧСС, в минуту		100,0 (83,0; 103,0)	96,0 (80,0; 105,0)	>0,05
Температура тела, °С		36,8 (36,6; 37,2)	36,4 (36,3; 36,8)	0,0007

Обозначения: те же

На Визите2 у всех пациентов клиническая картина (жалобы, результаты физического исследования) оценивалась в динамике на фоне проводимой терапии. С этой целью для каждой позиции использовались пять градаций: разрешение, улучшение, ухудшение, без изменений, новый симптом. Вследствие развития летального исхода у 2 пациентов (по 1 случаю в каждой группе) Визит2 и оценка клинической динамики у них не проводились.

На рис. 3 показаны исходы одышки у пациентов обеих групп.

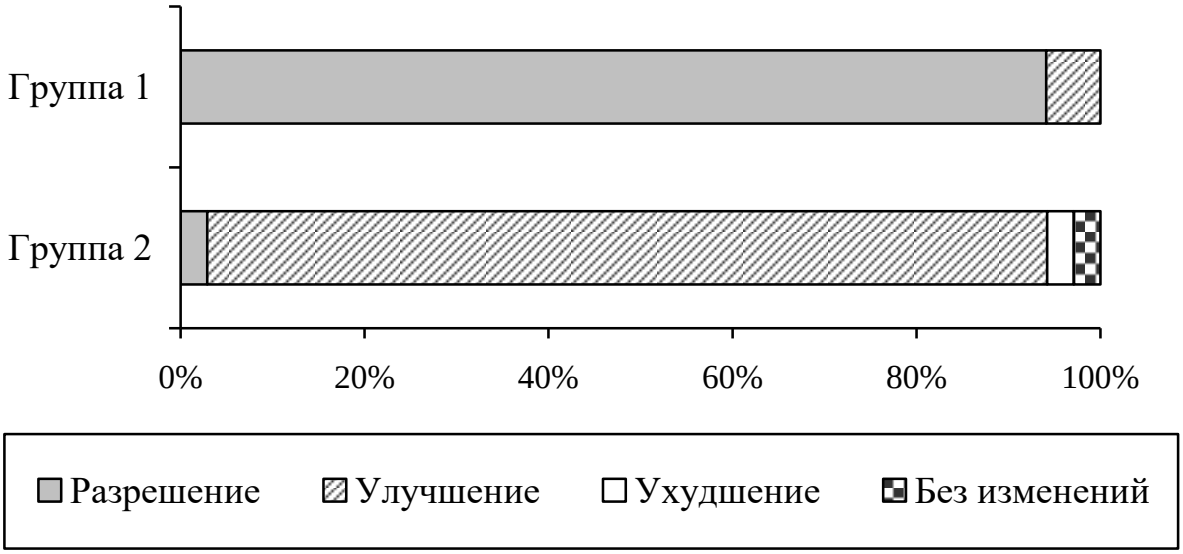

Рис. 3. Динамика одышки на Визите2 (% случаев)

Примечание: динамика симптома оценивалась по сравнению с Визитом1 для больных, у которых он исходно выявлялся

По данным диаграммы на фоне лечения у всех пациентов группы 1 (N=34) отмечалась положительная динамика рассматриваемого симптома: разрешение – 94,1%, улучшение – 5,9% случаев. В группе 2 (N=34) регистрировались следующие исходы одышки: разрешение – 2,9%, улучшение – 91,3%, ухудшение – в 2,9%, без изменений – 2,9% случаев.

Динамика кашля в группе 1 и группе 2 продемонстрирована на рис. 4.

В группе 1 (N=34) разрешение кашля регистрировалось в 23,6%, улучшение – в 67,6%, отсутствие изменений – в 2,9% случаев, его появление в качестве нового симптома – в 5,9% случаев. В группе 2 (N=31) динамика

данного симптома соответствовала следующим градациям: разрешение – 22,6%, улучшение – 74,2%, ухудшение – 3,2% случаев.

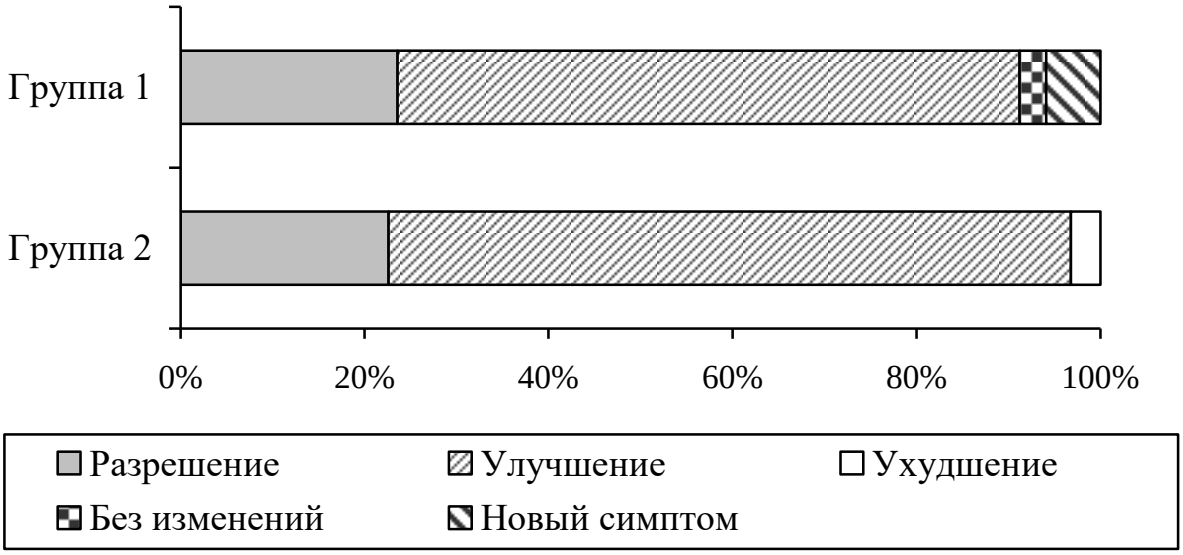

Рис. 4. Динамика кашля на Визите2 (% случаев)

Примечание: то же

Изменения интенсивности экспекторации мокроты у больных обеих когорт на фоне стандартной терапии показаны на рис. 5.

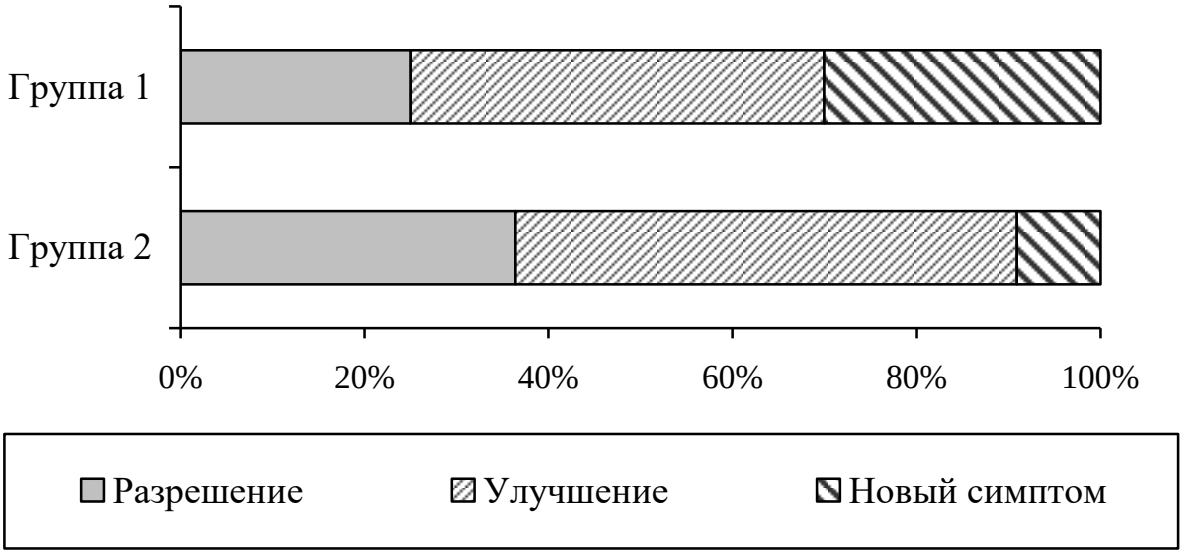

Рис. 5. Динамика экспекторации мокроты на Визите2 (% случаев)

Примечание: то же

На Визите2 в группе1 (N=20) отмечались следующие исходы по данному симптому: разрешение – 25%, улучшение – 45%, новый симптом – 30% случаев. В группе 2 (N=11) динамика экспекторации мокроты составила: разрешение – 36,4%, улучшение – 54,5%, новый симптом – 9,1% случаев соответственно.

Наряду с экспекторацией мокроты, оценивалось и изменение ее характера. У всех больных с исходным продуктивным кашлем в обеих группах была выявлена положительная динамика данного признака: исчез или значительно сократился гнойный компонент мокроты, ее консистенция стала менее вязкой, превалировала секреция слизистого отделяемого.

Динамика повышения температуры тела представлена на рис. 6.

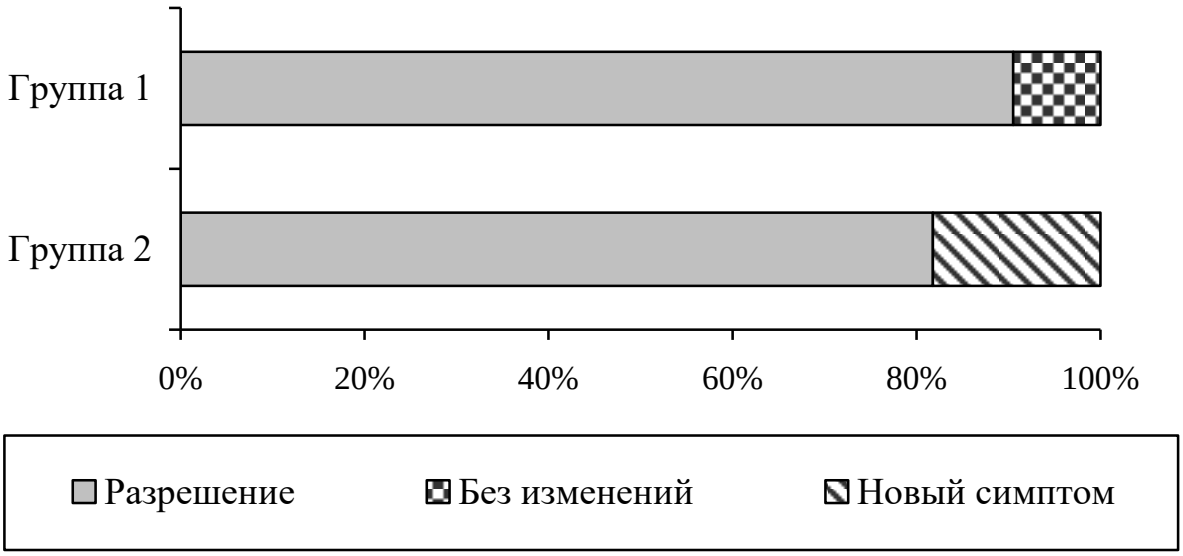

Рис. 6. Динамика повышения температуры тела на Визите2 (% случаев)

Примечание: то же

Согласно данным диаграммы, в группе 1 (N=21) нормализация температуры тела имела место в 90,5% случаев, отсутствие изменений (в виде сохраняющегося субфебрилитета) – в 9,5% случаев. В группе 2 (N=11) разрешение симптома отмечалось у 81,8% больных, а у 18,2% он регистрировался на Визите2 впервые, так как повышение температуры тела до субфебрильного уровня возникло у них несколько позже включения в исследование.

Динамика перкуторной картины в легких показана на рис. 7.

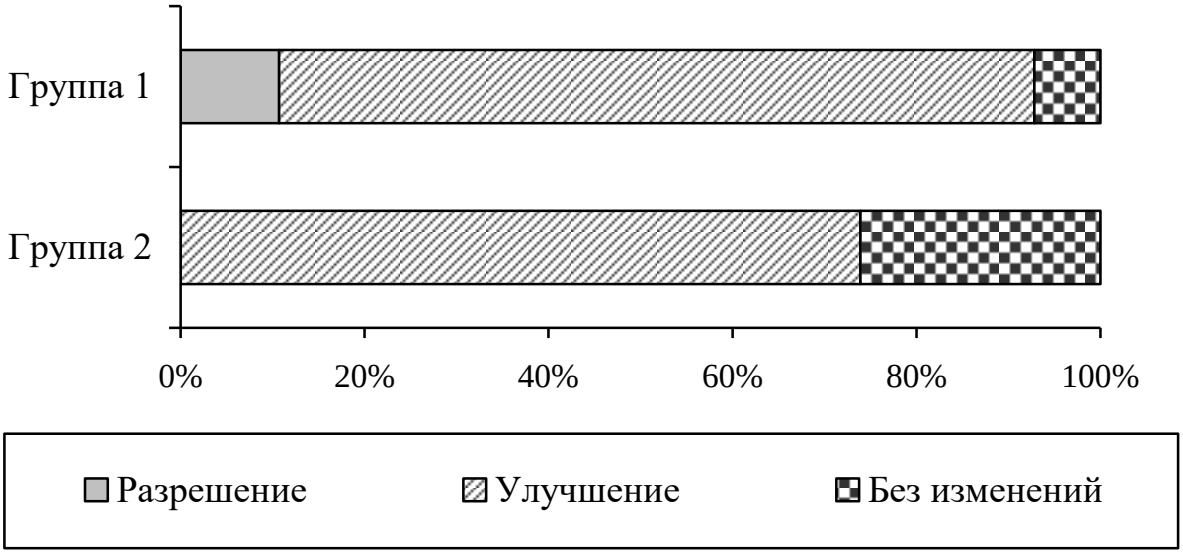

Рис. 7. Динамика результатов перкуссии легких на Визите2 (% случаев)

Примечание: то же

В группе 1 (N=28) на Визите2 нормализация патологически измененного перкуторного звука регистрировалась в 10,7%, улучшение его характеристик – в 82,1%, отсутствие динамики – в 7,2% случаев. В группе 2 (N=23) улучшение перкуторной картины в легких отмечалось у 73,9% больных, у 26,1% она осталась прежней.

При оценке результатов аускультации учитывались такие звуковые феномены как крепитация, влажные и сухие хрипы, шум трения плевры. При этом явления, связанные со скоплением жидкости в просвете альвеол и мелких бронхов (крепитация, влажные хрипы), анализировались совместно в связи с общностью их патофизиологических механизмов.

На рис. 8 показана динамика феноменов крепитации и влажных хрипов в обеих группах.

На фоне проводимой терапии у подавляющего большинства больных группы 1 (N=34) выявлялась положительная динамика аускультативной картины: полное разрешение (23,5% случаев) или улучшение (70,6% случаев) указанных симптомов. У отдельных пациентов (5,9%) они сохранялись на Визите2. В группе 2 (N=30) крепитация/влажные хрипы разрешились в 10%, уменьшились – в 80%, остались без изменений – в 10% случаев.

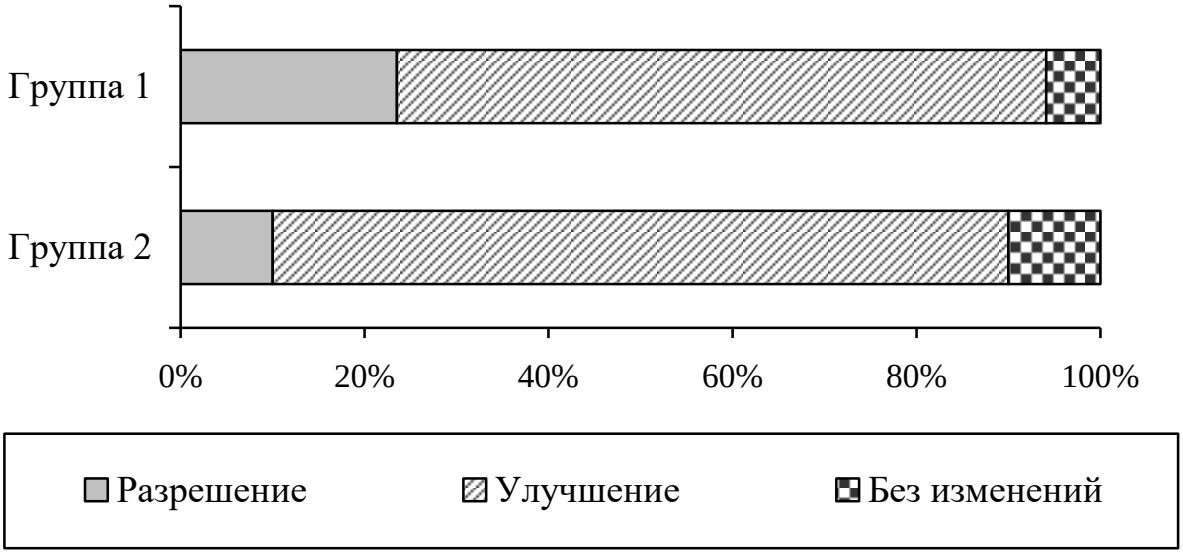

Рис. 8. Динамика феноменов крепитации и влажных хрипов при аускультации легких на Визите2 (% случаев)

Примечание: то же

Результаты оценки феномена сухих хрипов в динамике на фоне стандартной терапии ХСН и ВП/ИДП в обеих исследуемых когортах представлены на рис. 9.

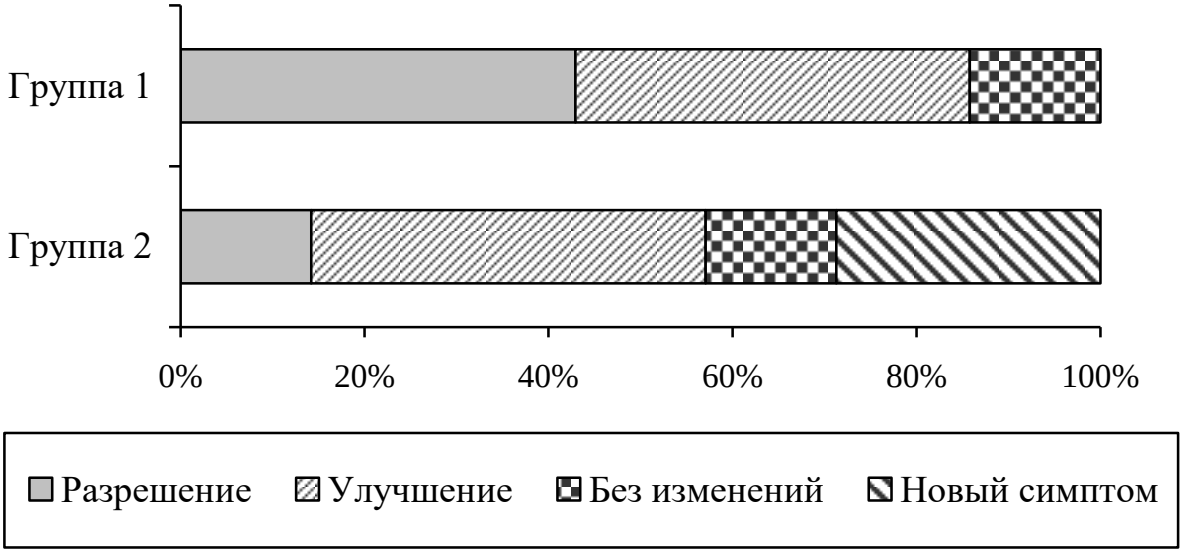

Рис. 9. Динамика феномена сухих хрипов при аускультации легких на Визите2 (% случаев)

Примечание: то же

Динамика данного аускультативного феномена на Визите2 в группе 1 (N=7) соответствовала следующим исходам: разрешение – 42,9%, улучшение – 42,9%, без изменений – 14,2% случаев. В группе 2 (N=7) разрешение сухих хрипов на фоне лечения отмечалось у 14,2% пациентов, уменьшение – у 42,9%, отсутствие динамики – у 14,2%, у 28,7% больных они регистрировались впервые.

Следует отметить, что шум трения плевры не выявлялся ни у одного пациента обеих групп как на момент госпитализации, так и после стационарного лечения.

Последним симптомом, оценка которого проводилась в динамике, являлись периферические отеки. В рамках нашего исследования регистрировались их наличие (выраженность) и распространенность (только стопы, стопы и голени, анасарка).

Динамика наличия (выраженности) периферических отеков показана на рис. 10.

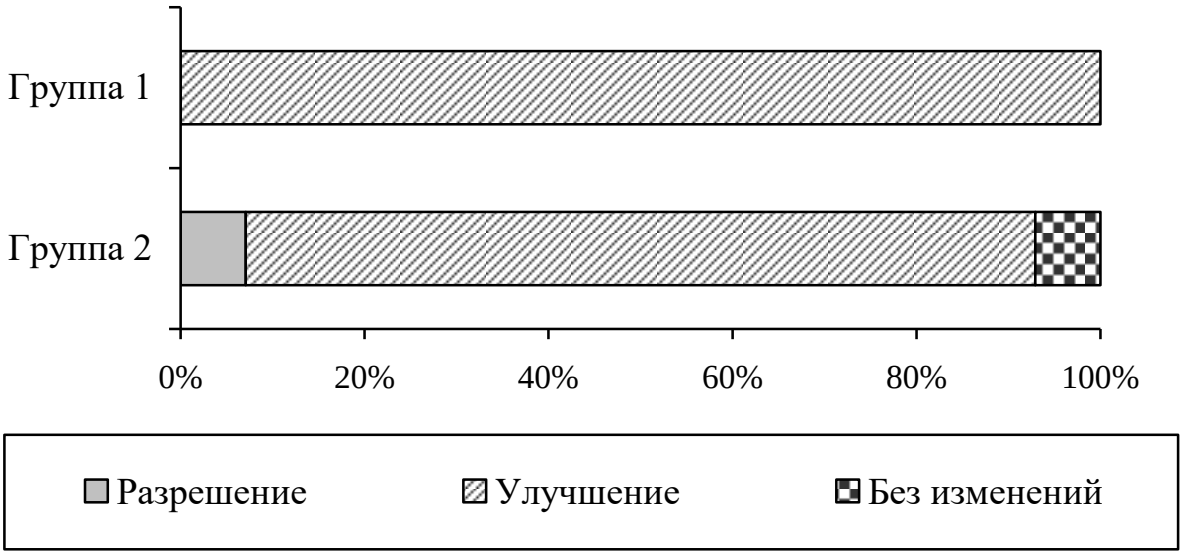

Рис. 10. Динамика периферических отеков на Визите2 (% случаев)

Примечание: то же

Уменьшение выраженности периферических отеков регистрировалось при повторном осмотре у всех больных (100%) группы 1 (N=28). В группе 2

(N=28) полное разрешение рассматриваемого симптома фиксировалось в 7,1%, улучшение – в 85,8%, отсутствие динамики – в 7,1% случаев.

Изменения локализации периферических отеков отражены на рис. 11.

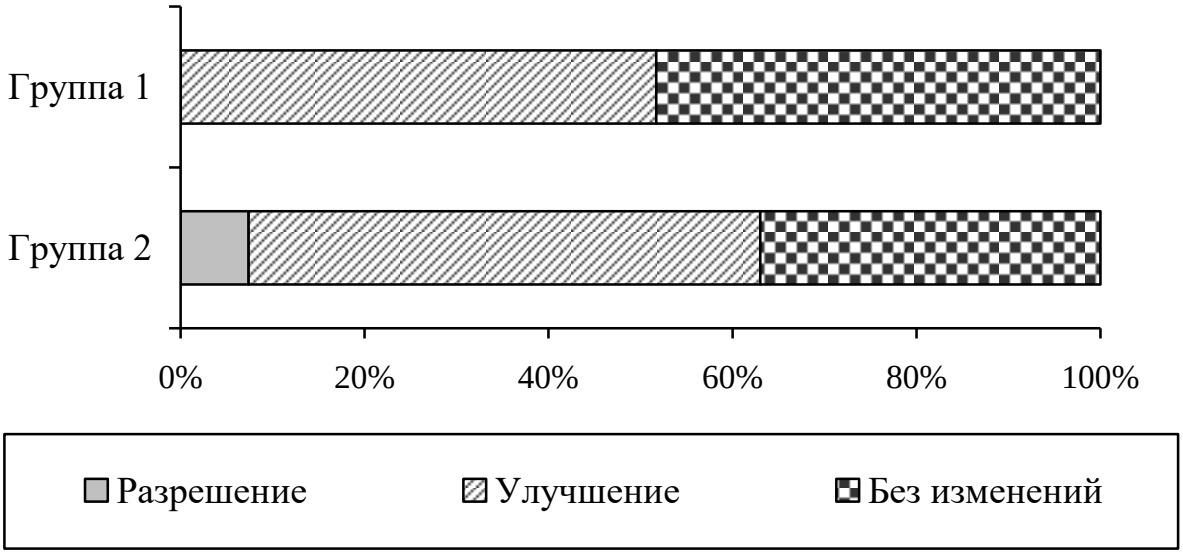

Рис. 11. Динамика периферических отеков по локализации на Визите2 (% случаев)

Примечание: то же

Частичное разрешение периферических отеков с учетом их локализации в группе 1 (N=29) отмечалось у 51,7% пациентов, отсутствие изменений – у 48,3%. В группе 2 (N=27) также выявлялась положительная динамика симптома у большинства больных (полное разрешение – у 7,4%, улучшение – у 55,6%), в 37% случаев распространенность отеков при повторном осмотре осталась прежней.

Следует отметить, что обе группы оказались полностью сопоставимы по показателям положительной динамики всех клинических симптомов и признаков.

Наряду с оценкой рассмотренных выше категориальных переменных, регистрировались средние значения основных показателей жизнедеятельности до и после лечения.

В таблице 4 и таблице 5 отражены указанные выше параметры (АД, ЧСС, ЧДД) в динамике на Визите1 и Визите2 для группы 1 и группы 2 соответственно.

Таблица 4

Основные показатели жизнедеятельности пациентов группы 1 в динамике до и после лечения

Показатель	Визит1 (N=35)	Визит2 (N=34)	*p*
САД справа, мм рт. ст.	130,0 (120,0; 140,0)	125,0 (120,0; 138,8)	0,029
САД слева, мм рт. ст.	130,0 (120,0; 145,0)	125,0 (120,0; 135,0)	0,009
ДАД справа, мм рт. ст.	80,0 (72,5; 90,0)	80,0 (76,3; 85,0)	>0,05
ДАД слева, мм рт. ст.	80,0 (77,5; 90,0)	80,0 (75,0; 85,0)	>0,05
ЧСС, в минуту	100,0 (83,0; 103,0)	81,0 (76,0; 87,0)	<0,0001
ЧДД, в минуту	22,0 (20,5; 24,0)	18,0 (18,0; 18,0)	<0,0001

Обозначения: *p* – достоверность различий по показателям между визитами; мм рт. ст. – миллиметры ртутного столба

Таблица 5

Основные показатели жизнедеятельности пациентов группы 2 в динамике до и после лечения

Показатель	Визит1 (N=35)	Визит2 (N=34)	*p*
САД справа, мм рт. ст.	140,0 (130,0; 145,0)	135,0 (130,0; 140,0)	0,0001
САД слева, мм рт. ст.	140,0 (135,0; 147,5)	135,0 (130,0; 135,0)	<0,0001
ДАД справа, мм рт. ст.	90,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 85,0)	0,001
ДАД слева, мм рт. ст.	85,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 85,0)	<0,0001
ЧСС, в минуту	94±20,1	78,8±7,7	<0,0001
ЧДД, в минуту	22,0 (20,0; 22,0)	18,0 (18,0; 18,0)	<0,0001

Обозначения: те же

Полученные результаты демонстрируют достоверные различия по большинству из указанных выше параметров в динамике на Визите1 и Визите2. В обеих группах на фоне проводимой терапии выявлялось снижение

показателей САД, ЧСС, ЧДД, а в группе 2 – также и ДАД. Следует отметить, что исходные средние значения ЧСС, САД, ЧДД превышали референсные или характеризовались пограничным уровнем, что соответствовало преобладанию гиперкинетического типа гемодинамики с тахикардией и респираторной дисфункции с тахипноэ. После лечения отмечалась нормализация рассматриваемых показателей, что указывало на уменьшение степени декомпенсации ХСН и дыхательной недостаточности, ассоциированной с развитием ВП/ИДП.

Таким образом, анализируя представленные выше данные, необходимо отметить, что в обеих группах на фоне стандартной терапии недостаточности кровообращения, пневмонии и других ИДП регистрировалась положительная клиническая динамика. Согласно результатам оценки категориальных переменных и количественных показателей, представленным в диаграммах и таблице, у большинства включенных в исследование пациентов на Визите2 отмечалось полное разрешение или существенное улучшение выявленных на Визите1 жалоб, а также функциональных нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

При оценке эффективности терапии ВП и ИДП в сочетании с ХСН по ранним исходам заболеваний были получены следующие результаты: выздоровление – 1 случай (2,9%) в группе 1 и 1 случай (2,9%) в группе 2 (p>0,05), улучшение – 33 случая (94,2%) в группе 1 и 31 случай (88,5%) в группе 2 (p>0,05), ухудшение – 0 случаев (0%) в группе 1 и 2 случая (5,7%) в группе 2 (p>0,05), смерть – 1 случай (2,9%) в группе 1 и 1 случай (2,9%) в группе 2 (p>0,05).

Таким образом, эффективность стандартного лечения, проводимого в стационаре, оказалась сопоставимой по всем категориям прогноза для больных с подтвержденной ВП на фоне ХСН и пациентов с декомпенсацией недостаточности кровообращения и другими ИДП.

3.1.2. Рентгенологическое исследование пациентов

Рутинная РГ ОГК выполнялась на Визите1 всем 70 пациентам. Однако не у всех больных диагноз ВП был подтвержден рентгенологически. Результаты верификации пневмонии в обеих группах, полученные на основании данного метода, отражены на рис. 12.

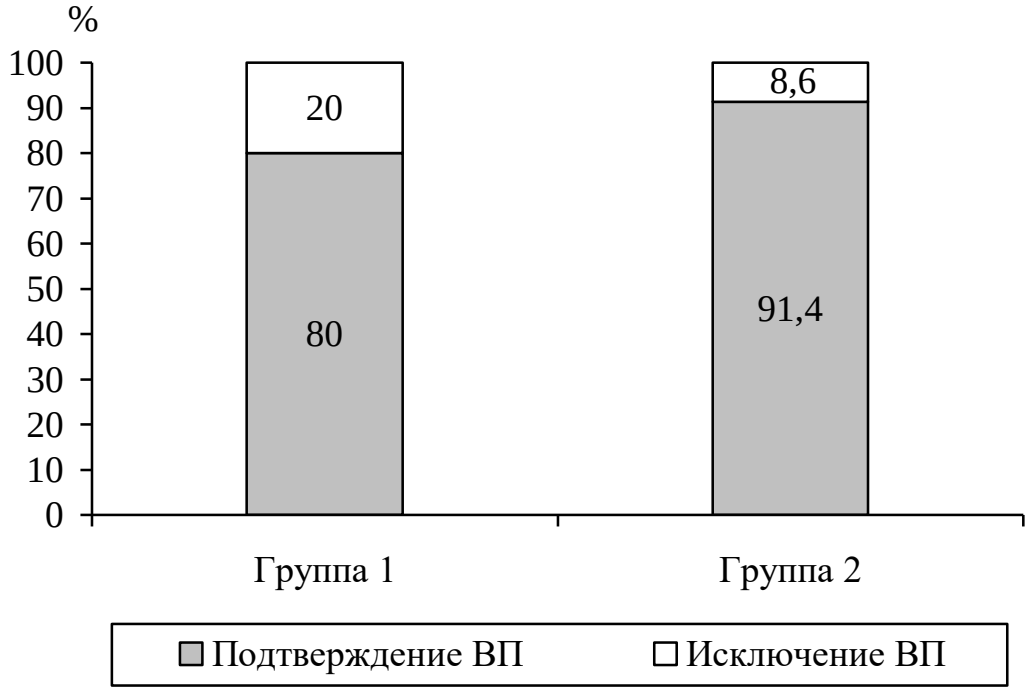

Рис. 12. Результаты верификации рентгенологического диагноза ВП (% случаев)

У большинства пациентов в обеих группах пневмония была верифицирована на основании рутинной РГ ОГК, выполненной в одной (прямой) или двух (прямой и боковой) проекциях. В то же время у ряда больных (от 8,6% до 20%) предварительный диагноз ВП основывался лишь на клинических и лабораторных данных при негативном результате рентгенологического исследования.

При окончательной верификации заболевания методом нативной МСКТ ОГК подтверждение и исключение пневмонии регистрировалось в соотношении 1:1, на основании чего в каждую группу было включено по 35 пациентов.

При сопоставлении протоколов рутинной РГ ОГК и МСКТ ОГК по диагностике ВП в обеих группах и общей субпопуляции больных были получены результаты, представленные в таблице 6.

Таблица 6

Сопоставление результатов РГ ОГК и МСКТ ОГК по выявлению ВП у пациентов, включенных в исследование

Результаты	Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=35)	Все пациенты (N=70)
РГ(–)/КТ(–), N (%)	0 (0)	3 (8,6)	3 (4,3)
РГ(–)/КТ(+), N (%)	7 (20)	0 (0)	7 (10)
РГ(+)/КТ(–), N (%)	0 (0)	32 (91,4)	32 (45,7)
РГ(+)/КТ(+), N (%)	28 (80)	0 (0)	28 (40)

Обозначения: РГ(–) – отрицательный результат РГ ОГК;
РГ(+) – положительный результат РГ ОГК;
КТ(–) – отрицательный результат МСКТ ОГК;
КТ(+) – положительный результат МСКТ ОГК.

Данные таблицы демонстрируют, что в общей субпопуляции пациентов соответствие результатов рутинной РГ ОГК данным, полученным при МСКТ ОГК, регистрировалось менее чем у половины больных (44,3%).

В группе 1 ВП рентгенологически характеризовалась наличием альвеолярной инфильтрации у 31 пациента (88,6% случаев), интерстициальной инфильтрации – у 3 пациентов (8,6% случаев), выявлением инфильтрации обоих типов – у 1 пациента (2,8% случаев).

Локализация пневмонической изменений, согласно топографической анатомии легких, у больных рассматриваемой группы представлена на рис. 13.

Таким образом, в исследуемой субпопуляции больных пневмонией преобладало монолобарное поражение легких (23/35 (65,8% случаев)) по сравнению с би- и мультилобарным (12/35 (34,2% случаев)). При локализации воспалительного процесса в одной доле правосторонняя ВП регистрировалась

несколько чаще (13/23 (56,5% случаев)), чем левосторонняя (10/23 (43,5% случаев)).

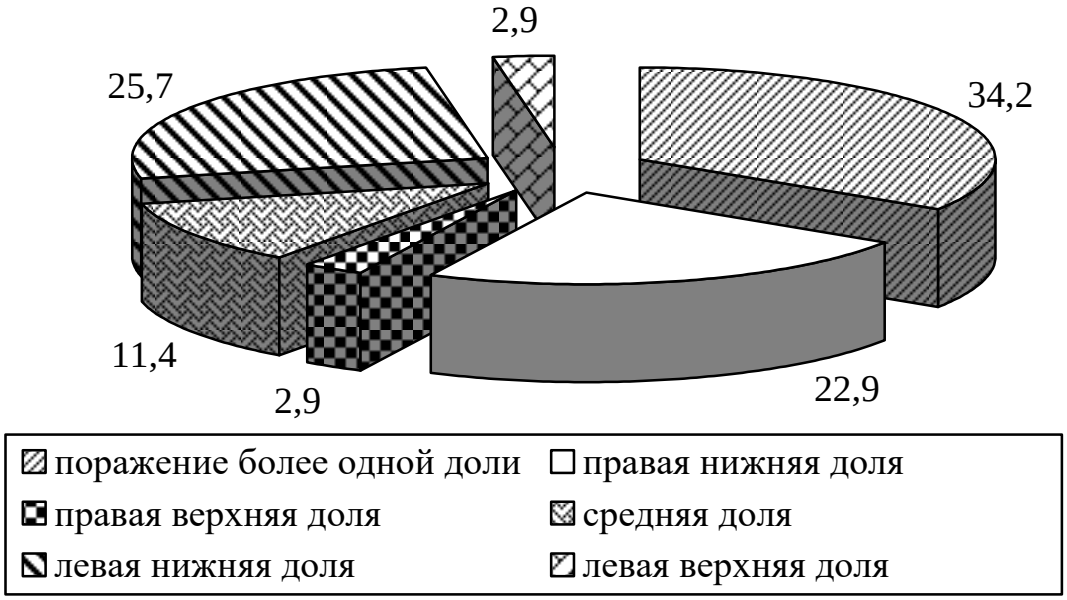

Рис. 13. Локализация пневмонической инфильтрации у пациентов с подтвержденной ВП (% случаев, N=35)

Экссудативный плеврит/гидроторакс при рутинной РГ ОГК в группе лиц с доказанной ВП и декомпенсацией ХСН выявлялся у 22/35 пациентов (62,9% случаев). У половины рассматриваемой части выборки определялся двусторонний плевральный выпот (11/22 (50% случаев)), при односторонней локализации скопление жидкости чаще регистрировалось в правом гемитораксе (8/22 (36,4% случаев)), чем в левом (3/22 (13,6% случаев)).

Наряду с пневмонической инфильтрацией и плевральным выпотом у отдельных больных при РГ ОГК отмечались другие клинически значимые изменения: кардиогенный «застой» в легких, скопление жидкости в полости перикарда, признаки легочной гипертензии.

При сопоставлении данных рутинной РГ ОГК и МСКТ ОГК, отражающих поражение паренхимы легких у пациентов группы 1, были получены результаты, представленные в таблице 7.

Таблица 7

Сопоставление результатов РГ ОГК и МСКТ ОГК, отражающих поражение паренхимы легких у пациентов с подтвержденной ВП

Категория сравнения результатов диагностики	Наличие инфильтрации	Тип инфильтрации	Локализация инфильтрации
Совпадение, N (%)	28 (80)	24 (85,7)	13 (46,4)
Несовпадение, N (%)	7 (20)	4 (14,3)	15 (53,6)
Всего, N (%)	35 (100)	28 (100)	28 (100)

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев результаты обоих методов рентгенологической визуализации совпадали по факту выявления, а также типу пневмонической инфильтрации. В то же время соответствие данных рутинной РГ ОГК и МСКТ ОГК при определении локализации патологических изменений в паренхиме легких, ассоциированных с ВП, отмечалось менее чем у 50% больных рассматриваемой группы.

В таблице 8 сопоставлены результаты применения обеих рентгенологических методик с целью оценки характеристик выпота в плевральной полости у пациентов с декомпенсацией ХСН и подтвержденной пневмонией.

Таблица 8

Сопоставление результатов РГ ОГК и МСКТ ОГК, характеризующих плевральный выпот у пациентов с подтвержденной ВП

Категория сравнения результатов диагностики	Наличие плеврального выпота	Локализация плеврального выпота
Совпадение, N (%)	26 (74,3)	11 (42,3)
Несовпадение, N (%)	9 (25,7)	2 (7,7)
Неприменимо	–	13 (50)
Всего, N (%)	35 (100)	26 (100)

Представленные данные свидетельствуют о том, что результаты определения плеврального выпота и его локализации при использовании рутинной РГ и МСКТ ОГК также совпадали у большинства больных с ВП, участвовавших в исследовании. Позицией «неприменимо» обозначались 13 пациентов, у которых наличие жидкости в плевральной полости было исключено обоими рентгенологическими методами.

3.1.3. Электрокардиографическое исследование пациентов

Результаты ЭКГ, выполнявшегося на Визите1 всем пациентам, включенным в исследование, отражены в таблице 9.

Таблица 9

Результаты ЭКГ на Визите1

Параметр ЭКГ	Сердечный ритм, N (%)		ЧСС, в минуту		ЭС, N (%)	СЭС, N (%)	ЖЭС, N (%)
	СР	ФП	при СР	при ФП			
Группа 1 (N=35)	12 (34,3)	23 (65,7)	90,5± 21,7	119,8± 31,3	6 (17,1)	1 (16,7)	5 (82,3)
Группа 2 (N=35)	14 (40)	21 (60)	81,7± 15,7	111,7± 29,1	6 (17,1)	2 (33,3)	4 (66,7)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Обозначения: ФП – фибрилляция предсердий;

СР – синусовый ритм;

ЭС – экстрасистолия;

СЭС – суправентрикулярная экстрасистолия;

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия;

p – достоверность различий параметров между группами

Данные таблицы свидетельствуют о том, что в обеих группах в качестве источника сердечного ритма преобладала фибрилляция (мерцание/трепетание)

предсердий. Кроме того, у 1 пациента группы 1 на фоне мерцания предсердий регистрировалась активность электрокардиостимулятора.

Раздельный анализ показателей в зависимости от источника ритма сердца продемонстрировал, что ЧСС при фибрилляции предсердий была выше, чем при синусовом ритме. В группе 1 средняя частота желудочковых сокращений при мерцании/трепетании предсердий колебалась от 55 до 170 в минуту, а в группе 2 – от 70 до 160 в минуту. В свою очередь, частота синусового ритма у больных с пневмонией варьировалась от 41 до 120 в минуту, а у лиц с ИДП в сочетании с ХСН – от 60 до 103 в минуту.

Экстрасистолия выявлялась с одинаковой частотой в обеих группах (17,1% случаев). Желудочковые экстрасистолы в общей субпопуляции регистрировались несколько чаще, чем суправентрикулярные.

Согласно данным таблицы, клинические значимые изменения ЭКГ отмечались у 23 больных (65,7%) группы 1 и у 25 пациентов (71,4%) группы 2 (p>0,05). К наиболее распространенным из них относились: ишемия, рубцовые изменения левого желудочка, атриовентрикулярная блокада различной степени, блокада левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная диссоциация, систолическая перегрузка желудочков.

Следует отметить, что по всем исследуемым параметрам ЭКГ рассматриваемые группы оказались сопоставимыми, то есть статистически значимых различий между ними получено не было.

3.1.4. Эхокардиографическое исследование пациентов

Параметры, отражающие структурно-функциональные изменения миокарда, анализировались с учетом разделения каждой группы на две подгруппы в зависимости от показателей систолической функции левого желудочка: с СДЛЖ и с ССФЛЖ.

В группе 1 количество пациентов с СДЛЖ и ССФЛЖ составило 23 и 12, а в группе 2 – 31 и 4 соответственно. Результаты исходного ЭхоКГ пациентов обеих когорт представлены в таблице 10.

Таблица 10

Результаты ЭхоКГ на Визите1 в зависимости от характеристики систолической функции левого желудочка

Параметр ЭхоКГ	ФВ ЛЖ, %		СДЛА, мм рт. ст.		ПВ, мл	
	СДЛЖ	ССФЛЖ	СДЛЖ	ССФЛЖ	СДЛЖ	ССФЛЖ
Группа 1 (N=35)	42,0 (35,5; 47,0)	53,0 (52,0; 57,8)	55,9±15,3	43,3±9,5	50 (0; 125)	94,6±63,7
Группа 2 (N=35)	44,0 (40,0; 47,5)	59,5 (55,8; 62,8)	54,8±17,9	53,3±18,8	80 (0; 115)	32,5±39,5
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Обозначения: мм рт. ст. – миллиметры ртутного столба;

p – достоверность различий параметров между группами с учетом оценки систолической функции левого желудочка

Согласно полученным данным, средние значения ФВ ЛЖ, СДЛА и объема ПВ достоверно не различались между группой 1 и группой 2 вне зависимости от наличия СДЛЖ. Следует отметить, что показатели СДЛА и объема ПВ были умеренно повышены в большинстве рассматриваемых когортах больных с декомпенсацией ХСН. Наряду с этим у пациентов обеих групп с исходной СДЛЖ средние величины ФВ ЛЖ превышали 40%, что соответствует умеренной степени нарушения систолической функции.

Кроме основных параметров ЭхоКГ, отражающих степень кардиальной дисфункции, дополнительно отмечались клинически значимые структурные изменения миокарда и клапанного аппарата сердца. Подобные нарушения регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах (15/35 (22,9%) случаев). К наиболее типичным из них относились: пороки сердца (аортальный стеноз I–III степени, комбинированный аортальный порок сердца с преобладанием стеноза или недостаточности, комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности) – 6 случаев, рубцовые изменения в передне-перегородочной и нижней стенке левого желудочка – 7

случаев, аневризма межпредсердной перегородки – 1 случай, изменения, ассоциированные с нарушением сердечного ритма – 15 случаев, уплотнение (утолщение) листков перикарда – 2 случая.

Результаты ЭхоКГ пациентов группы 1 и группы 2, выполненной в динамике, с учетом параметров систолической функции левого желудочка отражены в таблице 11.

Таблица 11

Результаты ЭхоКГ на Визите3 в зависимости от характеристики систолической функции левого желудочка

Параметр ЭхоКГ	ФВ ЛЖ, %		СДЛА, мм рт. ст.		ПВ, мл	
	СДЛЖ	ССФЛЖ	СДЛЖ	ССФЛЖ	СДЛЖ	ССФЛЖ
Группа 1 (N=31)	45,7±7,6	58,4±5,1	47,3±14,5	35,3±13,6	0,0 (0,0; 15,0)	0,0 (0,0; 22,5)
Группа 2 (N=32)	45,9±6,2	58,5±1,9	46,0±12,4	45,8±17,9	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)

Обозначения: те же

На момент окончания из исследования выбыло 7 человек: 2 – в связи с летальным исходом во время госпитализации, 2 – вследствие развития в стационаре интеркуррентных инфекционных заболеваний (острый синусит и острый энтероколит), 3 – по причине неявки на Визит3. Таким образом, ЭхоКГ в динамике проводилось у 31 пациента из группы 1 (19 из них характеризовались СДЛЖ, а 12 – ССФЛЖ) и у 32 больных из группы 2 (28 человек с СДЛЖ, 4 – с ССФЛЖ).

После стандартной терапии в стационаре на Визите3 регистрировались нормальные средние значения объема ПВ во всей исследуемой субпопуляции лиц с ХСН независимо от выраженности СДЛЖ и наличия пневмонии исходно. В то же время, показатель СДЛА оставался повышенным в рассматриваемых четырех когортах пациентов. Средние уровни ФВ ЛЖ в группе 1 и группе 2 на Визите3 по-прежнему соответствовали критериям СДЛЖ и ССФЛЖ.

Внутригрупповые сравнения продемонстрировали статистически значимую положительную динамику трех основных параметров ЭхоКГ между Визитом1 и Визитом3 во всех рассматриваемых выборках, за исключением пациентов с неподтвержденной ВП и ССФЛЖ.

3.1.5. Рутинные лабораторные исследования пациентов

Общий анализ крови выполнялся на Визите1 всем 70 пациентам, включенным в исследование. При этом клинически значимые изменения были выявлены в группе 1 в 24/35 (68,6%) случаях и в группе 2 в 18/35 (51,4%) случаях. На Визите2 данный анализ проводился у 66 больных, так как 4 пациента из исследования выбыли (2 – вследствие летального исхода в стационаре и 2 – в связи с развитием сопутствующих инфекционных заболеваний). Соответственно, клинически значимые изменения в динамике определялись у 17/34 (50%) пациентов с подтвержденным диагнозом ВП и у 17/32 (53,1%) пациентов с ИДП без пневмонии.

Наиболее важными из рассматриваемых показателей являлись количество лейкоцитов и их незрелых форм, отражающих системный воспалительный ответ.

На рис. 14 показаны уровень лейкоцитоза, полученный в обеих группах на Визите1 и Визите2.

Количество лейкоцитов у пациентов группы 1 исходно колебалось от $3{,}8\times10^9$/л до $36{,}1\times10^9$/л (медиана – 8,4 (7; 11,2)$\times10^9$/л). При повторном определении после лечения данный показатель варьировался от $3{,}6\times10^9$/л до $19{,}0\times10^9$/л (медиана – 7,2 (6,0; 9,0)$\times10^9$/л). На фоне проводимой терапии искомый параметр достоверно снизился, при этом его динамика составила 1,0 (-0,3; 4,1)$\times10^9$/л.

В группе 2 максимальное значение уровня лейкоцитов периферической крови на Визите1 составило $13{,}7\times10^9$/л, минимальное – $3{,}7\times10^9$/л (средняя – $8{,}2\pm1{,}9\times10^9$/л). На Визите2 изучаемый показатель в рассматриваемой выборке изменялся от $5{,}0\times10^9$/л до $12{,}4\times10^9$/л (средняя – $7{,}7\pm2\times10^9$/л). После лечения

количество лейкоцитов снизилось незначительно, но, тем не менее, полученная динамика (0,7±1,7×10^9/л) также оказалась статистически достоверной.

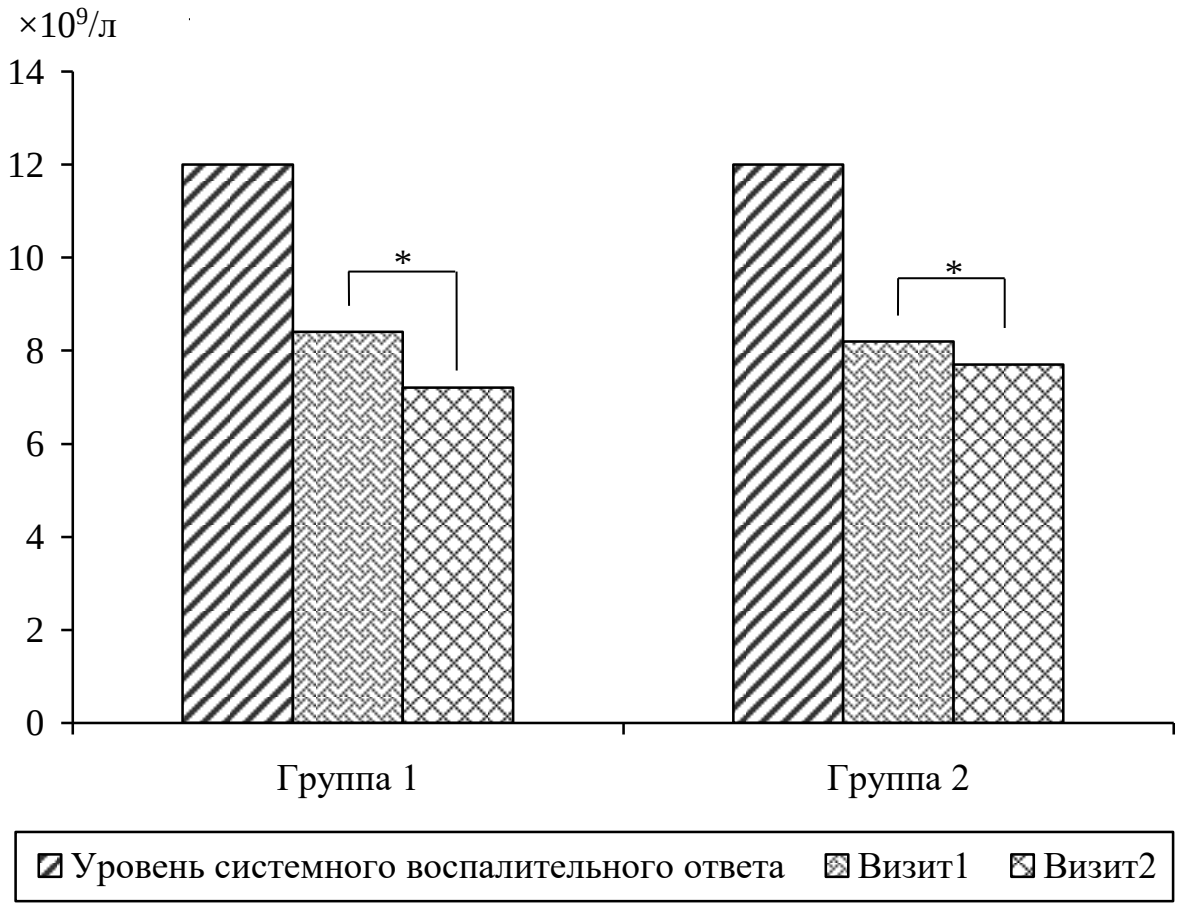

Рис. 14. Уровень лейкоцитов периферической крови в динамике на Визите1 и Визите2

Примечание: * – достоверность различий $p<0,05$

Отдельно следует отметить, что независимо от визита (исходно или на этапе последующего наблюдения), как у пациентов с доказанной пневмонией, так и у больных с другими ИДП, ассоциированными с недостаточностью кровообращения средняя/медиана содержания лейкоцитов в периферической крови не достигала порогового уровня системного воспалительного ответа (12×10^9/л).

При определении незрелых форм лейкоцитов были получены результаты, представленные на рис. 15.

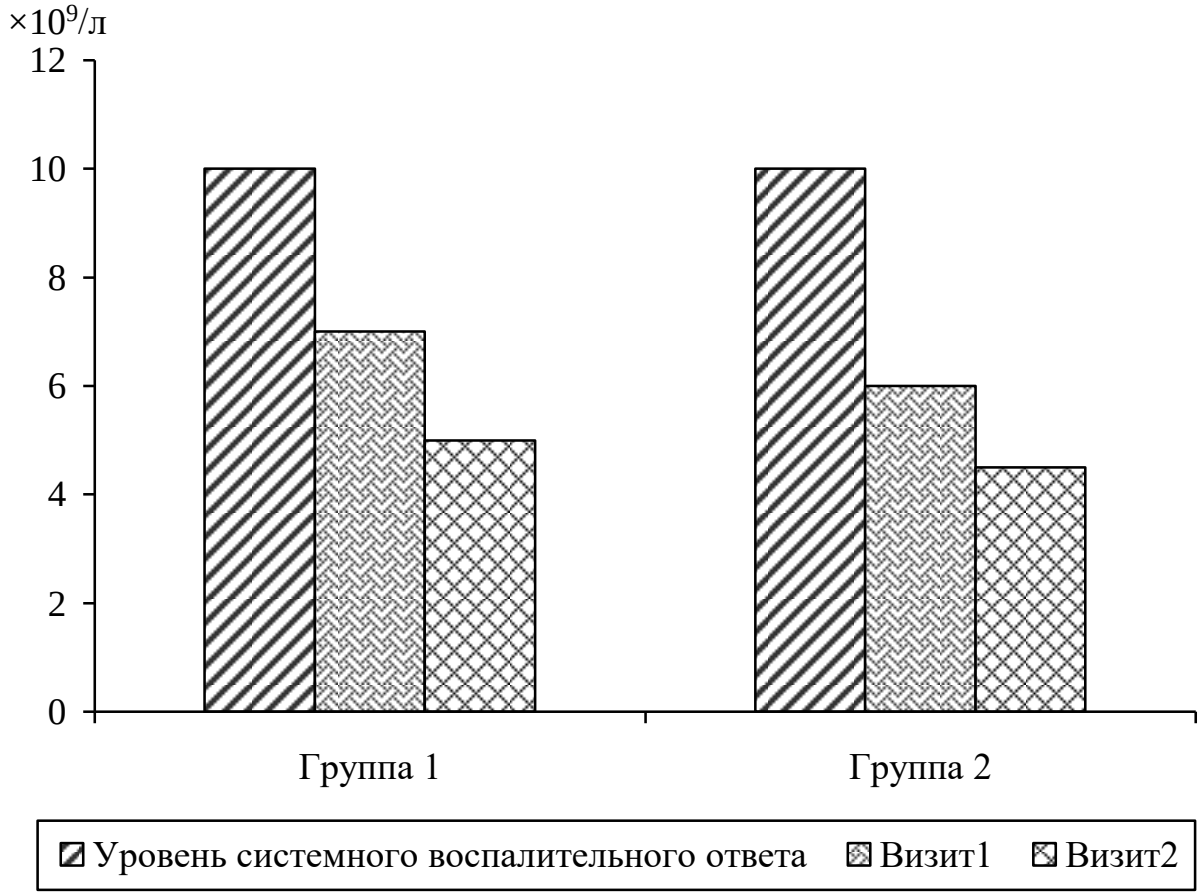

Рис. 15. Уровень незрелых форм лейкоцитов периферической крови в динамике на Визите1 и Визите2

В группе 1 уровень незрелых форм лейкоцитов на Визите1 варьировался от 1% до 16% (медиана – 7,0 (5,0; 9,8)%), а на Визите2 колебался в интервале от 0% до 16% (медиана – 5,0 (1,0; 9,0)%). После стационарного лечения данный показатель несколько снизился, однако полученная динамика, составившая 2,0 (-1,0; 5,0)%, оказалась статистически незначимой.

Максимальный исходный уровень незрелых форм лейкоцитов периферической крови у пациентов группы 2 соответствовал 17%, минимальный – 0%, то есть, не определялся (медиана – 6,0 (1,0; 10,0)%). При выполнении повторного общего анализа данный показатель изменялся в интервале от 0% до 14% (медиана – 4,5 (1,0; 10,3)%). Динамика исследуемого параметра на фоне терапии составила 0,5 (-1,0; 2,3)%, однако также не была достоверной.

Следует отметить, что независимо от наличия ВП, синдром системного воспалительного ответа по критерию незрелых форм лейкоцитов также не регистрировался, так как их уровень не превышал 10%.

Наконец, при межгрупповом сравнении двух упомянутых выше показателей лейкограммы статистически достоверных различий ни на одном из визитов, предусмотренных протоколом исследования, выявлено не было.

При анализе уровней эритроцитов и гемоглобина только у 1 пациента с подтвержденной пневмонией исходно была верифицирована клинически значимая анемия, которая сохранялась также и при выписке. При определении содержания тромбоцитов на Визите1 и Визите2 случаев выявления патологических изменений данного показателя зафиксировано не было.

При выполнении биохимического анализа крови у пациентов с доказанной ВП нарушения различных параметров с явной клинической значимостью были зарегистрированы на момент госпитализации в 20/35 (57,1%) случаях, на момент выписки – в 14/34 (41,2%) случаях.

В таблице 12 представлены результаты определения тех биохимических показателей, отклонение концентраций которых от референсных было выявлено на любом из визитов в группе 1.

Согласно полученным данным, наиболее частыми метаболическими изменениями у пациентов с декомпенсацией ХСН и доказанной ВП как на Визите1, так и на Визите2 были гипергликемия и гиперкреатининемия. Умеренно распространенным отклонением от рефернсного интервала являлись гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, увеличение содержания ГГТ и АМ. Повышение сывороточных концентраций аминотрансфераз и ЩФ отмечалось в единичных случаях. Содержание электролитов (калий, натрий, хлор) оставалось в пределах референсного значений у всех включенных в исследование. Случаев снижения уровня изучаемых показателей в группе 1 ни на одном из визитов выявлено не было.

Таблица 12

Результаты определения биохимических показателей в группе 1

Показатель	Визит1, N (%)			Визит2, N (%)		
	Выше РЗ	Интервал РЗ	Ниже РЗ	Выше РЗ	Интервал РЗ	Ниже РЗ
Глюкоза	8 (22,9)	27 (77,1)	0 (0)	10 (29,4)	24 (70,6)	0 (0)
Билирубин	4 (11,4)	31 (88,6)	0 (0)	2 (5,9)	32 (94,1)	0 (0)
АСТ	1 (2,9)	34 (97,1)	0 (0)	0 (0)	34 (100)	0 (0)
АЛТ	1 (2,9)	34 (97,1)	0 (0)	1 (2,9)	33 (97,1)	0 (0)
ЩФ	1 (2,9)	34 (97,1)	0 (0)	1 (2,9)	33 (97,1)	0 (0)
ГГТ	3 (8,6)	32 (91,4)	0 (0)	3 (8,8)	31 (91,2)	0 (0)
АМ	1 (2,9)	34 (97,1)	0 (0)	3 (8,8)	31 (91,2)	0 (0)
креатинин	8 (22,9)	27 (77,1)	0 (0)	8 (23,5)	26 (76,5)	0 (0)
холестерин	3 (8,6)	32 (91,4)	0 (0)	2 (5,9)	32 (94,1)	0 (0)
натрий	0 (0)	35 (100)	0 (0)	0 (0)	34 (100)	0 (0)
калий	0 (0)	35 (100)	0 (0)	0 (0)	34 (100)	0 (0)
хлор	0 (0)	35 (100)	0 (0)	0 (0)	34 (100)	0 (0)

Обозначения: РЗ – референсные значения;

У лиц с другими ИДП и декомпенсацией недостаточности кровообращения (без пневмонии) клинически значимые изменения в биохимическом анализе крови выявлялись у 14/35 (40%) больных на момент включения в исследование и у 13/32 (40,6%) пациентов на этапе последующего наблюдения.

Таблица 13 отражает результаты определения биохимических параметров, отклонения сывороточных концентраций которых от референсных показателей были зарегистрированы у больных с ИДП в сочетании с ХСН на Визите1 и/или Визите2.

Таблица 13

Результаты определения биохимических показателей до и после лечения в группе 2

Показатель	Визит1, N (%)			Визит2, N (%)		
	Выше РЗ	Интервал РЗ	Ниже РЗ	Выше РЗ	Интервал РЗ	Ниже РЗ
Глюкоза	7 (20)	28 (80)	0 (0)	8 (25)	24 (75)	0 (0)
Билирубин	1 (2,9)	34 (97,1)	0 (0)	0 (0)	32 (100)	0 (0)
АСТ	3 (8,6)	32 (91,4)	0 (0)	1 (3,1)	31 (96,9)	0 (0)
АЛТ	3 (8,6)	32 (91,4)	0 (0)	3 (9,4)	29 (90,6)	0 (0)
ЩФ	1 (2,9)	34 (97,1)	0 (0)	1 (3,1)	31 (96,9)	0 (0)
ГГТ	2 (5,7)	33 (94,3)	0 (0)	2 (6,3)	30 (93,7)	0 (0)
АМ	2 (5,7)	33 (94,3)	0 (0)	0 (0)	32 (100)	0 (0)
креатинин	7 (20)	28 (80)	0 (0)	6 (18,8)	26 (81,2)	0 (0)
холестерин	0 (0)	35 (100)	0 (0)	1 (3,1)	31 (96,9)	0 (0)
натрий	0 (0)	34 (97,4)	1 (2,9)	0 (0)	32 (100)	0 (0)
калий	0 (0)	35 (100)	0 (0)	2 (6,3)	30 (93,7)	0 (0)
хлор	0 (0)	35 (100)	0 (0)	0 (0)	32 (100)	0 (0)

Обозначения: те же

Данные таблицы свидетельствуют о том, что наиболее распространенными патологическими изменениями в биохимическом анализе крови у больных группы 2 также являлись гипергликемия и гиперкреатининемия. Нарастание уровня АМ, аминотрансфераз, ГГТ и калия в сыворотке крови определялось реже. У отдельных пациентов выявлялись гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия и повышенное содержание в сыворотке крови ЩФ. У 1 больного исходно регистрировалась гипонатриемия. Концентрации хлора не выходили за пределы референсного интервала.

В заключение следует отметить, что при сравнении групп по частоте выявления клинически значимых изменений в целом и нарушений по каждому

биохимическому показателю отдельно не было зарегистрировано достоверных различий ни на одном из визитов.

3.1.6. Определение сывороточных биомаркеров

3.1.6.1. Динамика уровня сывороточных биомаркеров до и после лечения

Определение сывороточных биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6 ФНОα) и кардиальной дисфункции (МНУП) на Визите1 выполнялось всем 70 пациентам, включенным в исследование. На Визите2 у 4 больных анализ биомаркеров в динамике не проводился вследствие летального исхода (2 случая) и развития в стационаре интеркуррентных бактериальных инфекций (2 случая). На финальном этапе из дальнейшего исследования были исключены еще 3 пациента в связи с неявкой на Визит3.

Результаты повизитного определения С-РБ в сыворотке крови в группе 1 представлены на рисунке 16.

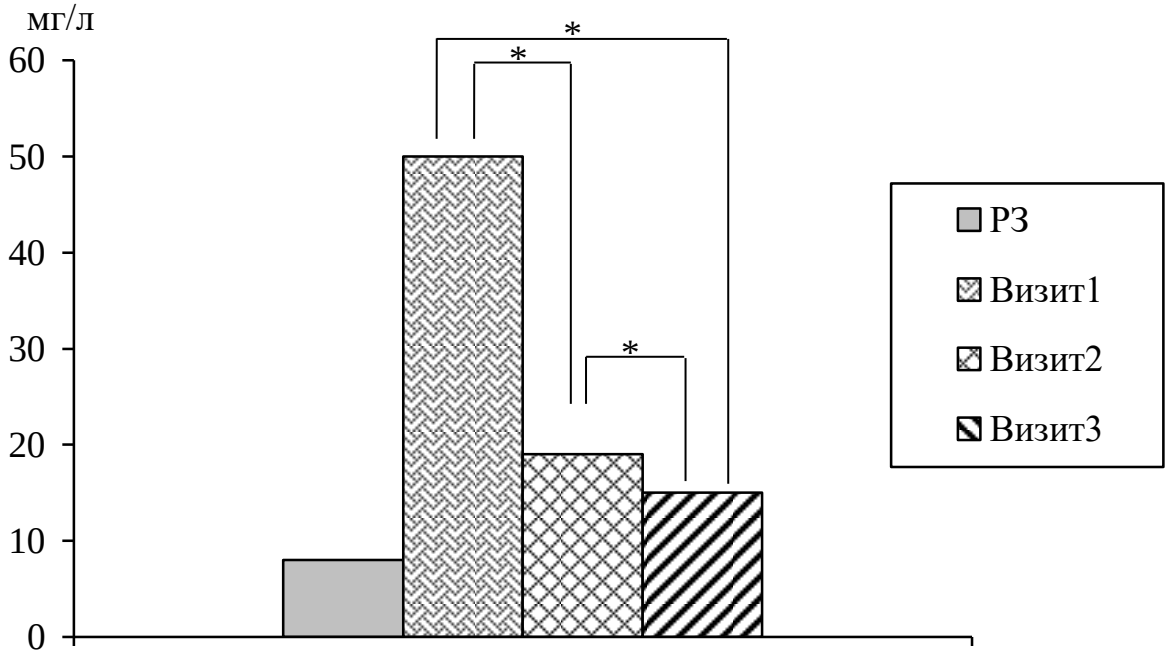

Рис. 16. Уровень С-РБ сыворотки крови в динамике у пациентов с подтвержденной ВП

Примечание: * – достоверность различий $p<0,05$

РЗ – интервал референсных значений

Медианы уровня биомаркера в группе пациентов с подтвержденной ВП на всех этапах исследования превышали референсные значения и составили 50,0 (35,5; 98,5) мг/л, 19,0 (9,0; 36,8) мг/л и 15,0 (8,0; 18,5) мг/л на Визите1, Визите2 и Визите3 соответственно. Максимальная сывороточная концентрация С-РБ регистрировалась исходно, то есть, при госпитализации пациентов. На фоне стандартной терапии в стационаре отмечалось постепенное снижение данного показателя. Динамика уровня искомого биомаркера составила: Визит1-Визит2 – 36,0 (7,0; 84,0) мг/л (p=0,0007), Визит1-Визит3 – 45,0 (21,0; 87,5) мг/л (p<0,0001), Визит2-Визит3 – 2,0 (-4,0; 18,5) мг/л (p=0,027). Таким образом, полученные различия оказались достоверными для всех категорий сравнения.

На рис. 17 показаны результаты анализа С-РБ в динамике у пациентов группы 2.

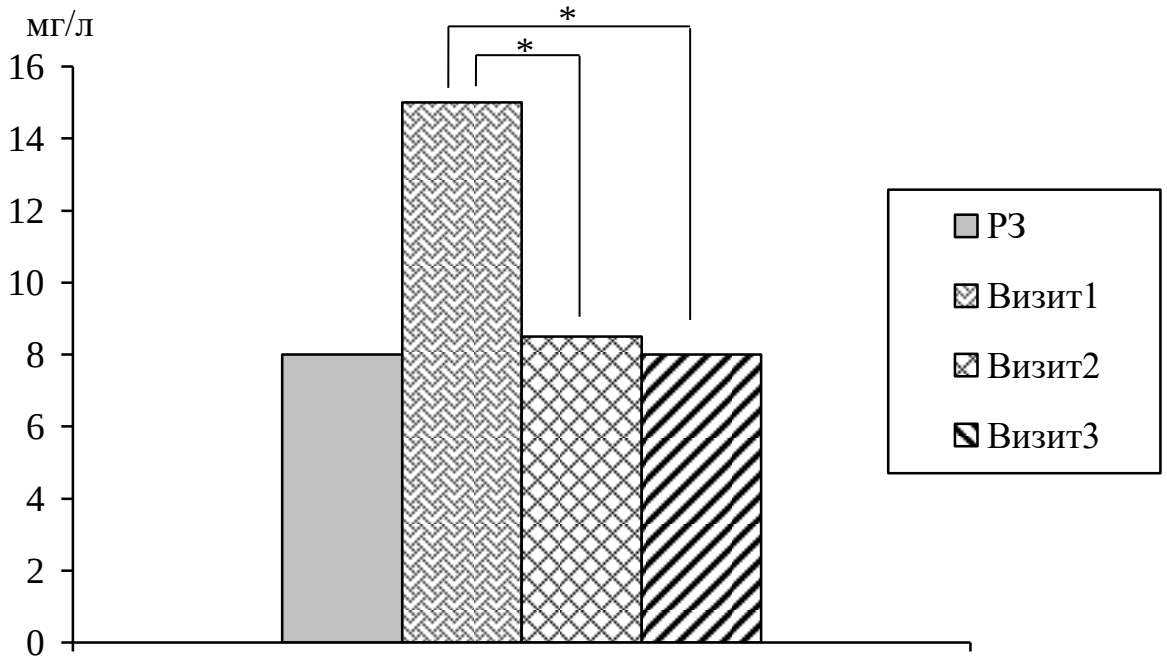

Рис. 17. Уровень С-РБ сыворотки крови в динамике у пациентов с ИДП в сочетании с ХСН

Примечание: обозначения те же

В группе лиц с ИДП в сочетании с ХСН уровень С-РБ на всех этапах исследования также превышал или соответствовал верхней границе порога референсного интервала, составляя 15,0 (9,5; 25,0) мг/л для Визита1, 8,5 (5,0;

16,3) мг/л для Визита2 и 8,0 (4,0; 18,0) мг/л для Визита3. Однако максимальные сывороточные концентрации биомаркера, регистрируемые на Визите1, были существенно ниже, чем у лиц с подтвержденным диагнозом пневмонии. После стационарного лечения отмечалась аналогичная, но бесспорно, менее выраженная динамика искомого параметра, которая соответствовала: Визит1-Визит2 – 6,5 (-0,8; 11,5) мг/л, Визит1-Визит3 – 6,5 (1,0; 11,3) мг/л, Визит2-Визит3 – 1,0 (-4,0; 4,3). Однако статистически значимое снижение уровня С-РБ при этом было выявлено лишь для двух категорий: Визит1-Визит2 (p=0,032) и Визит1-Визит3 (p=0,007).

При межгрупповых сравнениях исходные концентрации биомаркера, а также зарегистрированные при выписке из стационара у пациентов с подтвержденной пневмонией были достоверно выше, чем у больных с другими ИДП (50,0 (35,5; 98,5) мг/л и 15,0 (9,5; 25,0) мг/л (p<0,0001); 19,0 (9,0; 36,8) мг/л и 8,5 (5,0; 16,3) мг/л (p=0,007) соответственно). Однако сопоставление результатов анализа С-РБ на Визите3 значимым не оказалось.

Определение уровня ПКТ в группе 1 отражено на рис. 18.

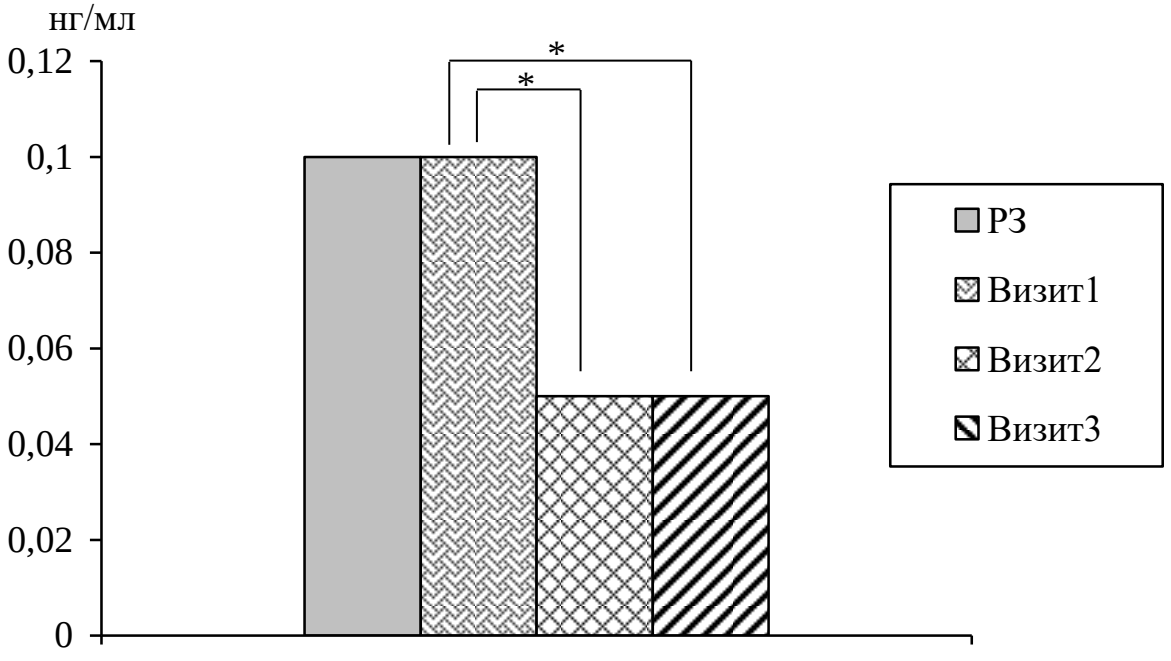

Рис. 18. Уровень ПКТ сыворотки крови в динамике у пациентов с подтвержденной ВП

Примечание: обозначения те же

У больных с доказанной ВП содержание ПКТ в сыворотке составило 0,10 (0,05; 0,54) нг/мл на Визите1, 0,05 (0,05; 0,10) нг/мл на Визите2 и 0,05 (0,05; 0,05) нг/мл на Визите3. При этом исходно незначительно повышенные концентрации биомаркера на фоне проводимой терапии снижались и достигали референсных значений. Статистически значимая динамика показателя отмечалась при сравнении Визит1-Визит2 (0,02 (0,00; 0,29) нг/мл, *p*=0,006) и Визит1-Визит3 (0,05 (0,00; 0,48) нг/мл, *p*=0,0001). Между Визитом2 и Визитом3 уровень ПКТ не изменился.

На рис. 19 продемонстрированы результаты определения ПКТ у пациентов группы 2 на всех визитах.

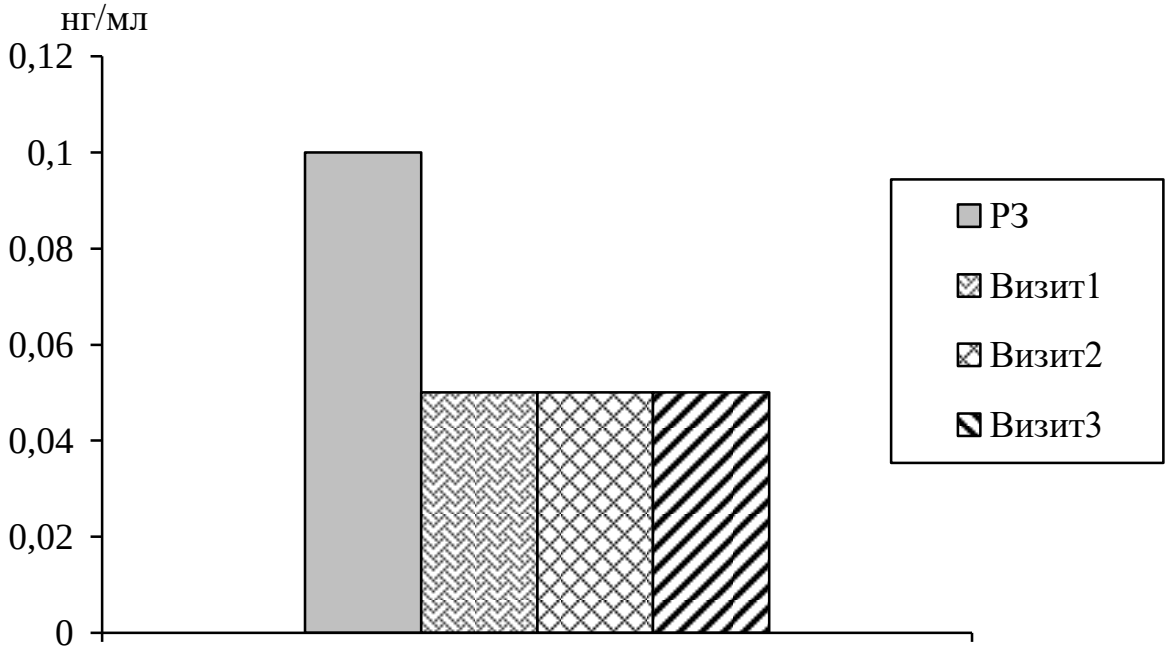

Рис. 19. Уровень ПКТ сыворотки крови в динамике у пациентов с ИДП в сочетании с ХСН

Примечание: обозначения те же

В группе больных с ХСН без пневмонии были выявлены идентичные сывороточные концентрации ПКТ на Визите1, Визите2 и Визите3 – 0,05 (0,05; 0,05) нг/мл. Следует отметить, что на всех этапах исследования у данной категории пациентов уровень биомаркера не превышал порога референсных значений. Соответственно динамика данного показателя после стационарного

лечения, а также при последующем наблюдении в амбулаторных условиях отсутствовала.

При сопоставлении сывороточных концентраций ПКТ в группе 1 и группе 2 статистическая значимость была выявлена только для Визита1: 0,10 (0,05; 0,54) нг/мл и 0,05 (0,05; 0,05) нг/мл соответственно (p<0,0001).

Результаты анализа концентраций ИЛ-6 в динамике у пациентов группы 1 представлены на рисунке 20.

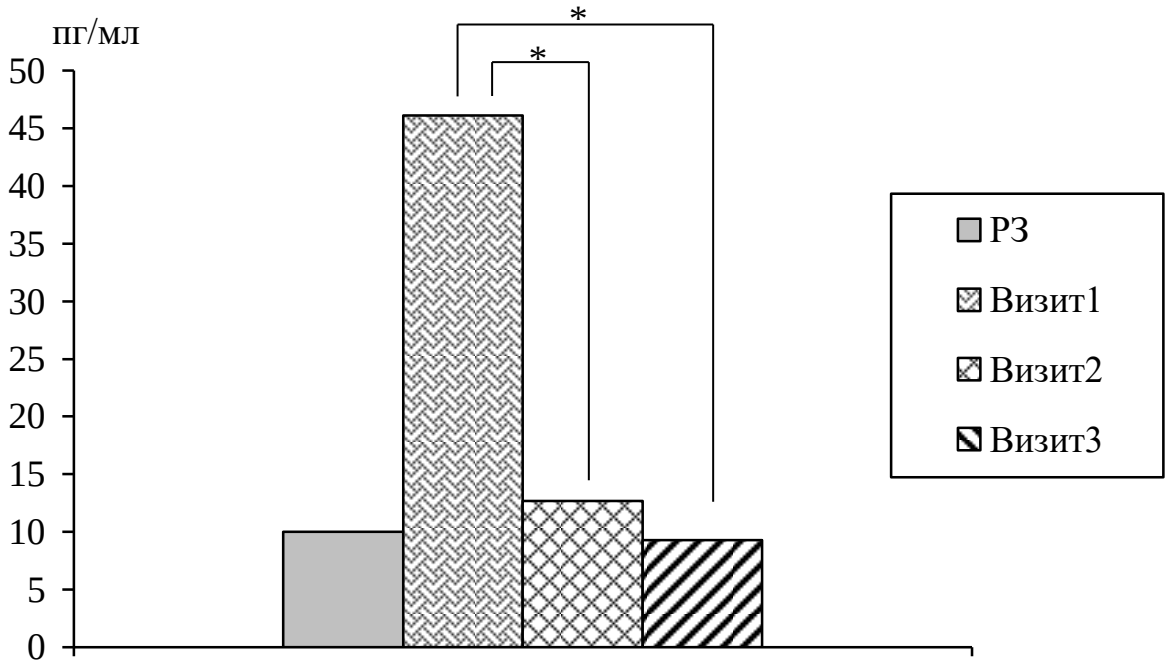

Рис. 20. Уровень ИЛ-6 сыворотки крови в динамике у пациентов с подтвержденной ВП

Примечание: обозначения те же

В группе лиц с ХСН и подтвержденной ВП значения биомаркера составили 46,1 (21,4; 150,3) пг/мл на Визите1, 12,7 (8,1; 20,8) пг/мл на Визите2 и 9,3 (7,1; 15,0) пг/мл на Визите3. Исходная концентрация ИЛ-6 значительно превышала референсные показатели. При выписке из стационара, а также при последующем амбулаторном наблюдении его уровень существенно снижался и достигал верхней границы физиологического порога на финальном этапе исследования. Динамика содержания биомакера в сыворотке крови после лечения попарно по визитам составила: 36,0 (10,6; 116,5) пг/мл (Визит1-

Визит2), 39,6 (11,5; 139,3) пг/мл (Визит1-Визит3) и 0,5 (-1,8; 6,3) пг/мл (Визит2-Визит3). При этом статистически значимые различия были получены только для первых двух категорий сравнения с уровнем достоверности $p<0,0001$.

На рис. 21 показаны результаты определения ИЛ-6 до и после лечения в группе 2.

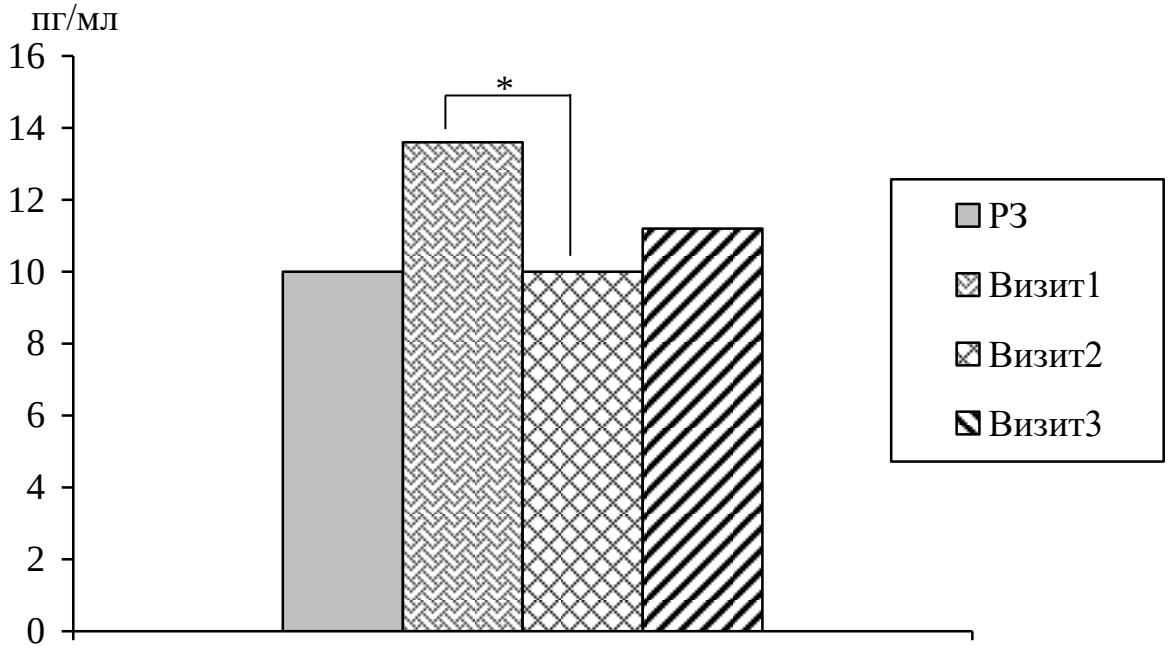

Рис. 21. Уровень ИЛ-6 сыворотки крови в динамике у пациентов с ИДП в сочетании с ХСН

Примечание: обозначения те же

У пациентов с ХСН без пневмонии уровень ИЛ-6 на Визите1 был равен 13,6 (9,5; 25,0) пг/мл, на Визите2 – 10,0 (6,4; 16,5) пг/мл, на Визите3 – 11,2 (6,3; 20,0) пг/мл. Таким образом, на всех этапах исследования сывороточные концентрации биомаркера большинства пациентов превышали референсные значения. При повторном его определении на Визите2 отмечалось статистически значимое снижение показателя, которое составило 3,7 (1,1; 13,1) пг/мл (p=0,009). Динамика уровня ИЛ-6 между Визитом1 и Визитом3, а также Визитом2 и Визитом3 оказалась недостоверной: 3,9 (-4,4; 10,3) пг/мл и -1,0 (-7,3; 3,2) пг/мл соответственно.

При сопоставлении значений ИЛ-6 в обеих группах последние достоверно различались лишь исходно на этапе включения в исследование: 46,1 (21,4; 150,3) пг/мл и 13,6 (9,5; 25,0) пг/мл (p<0,0001).

Результаты исследования ФНОα в динамике в группе 1 отражены на рис. 22.

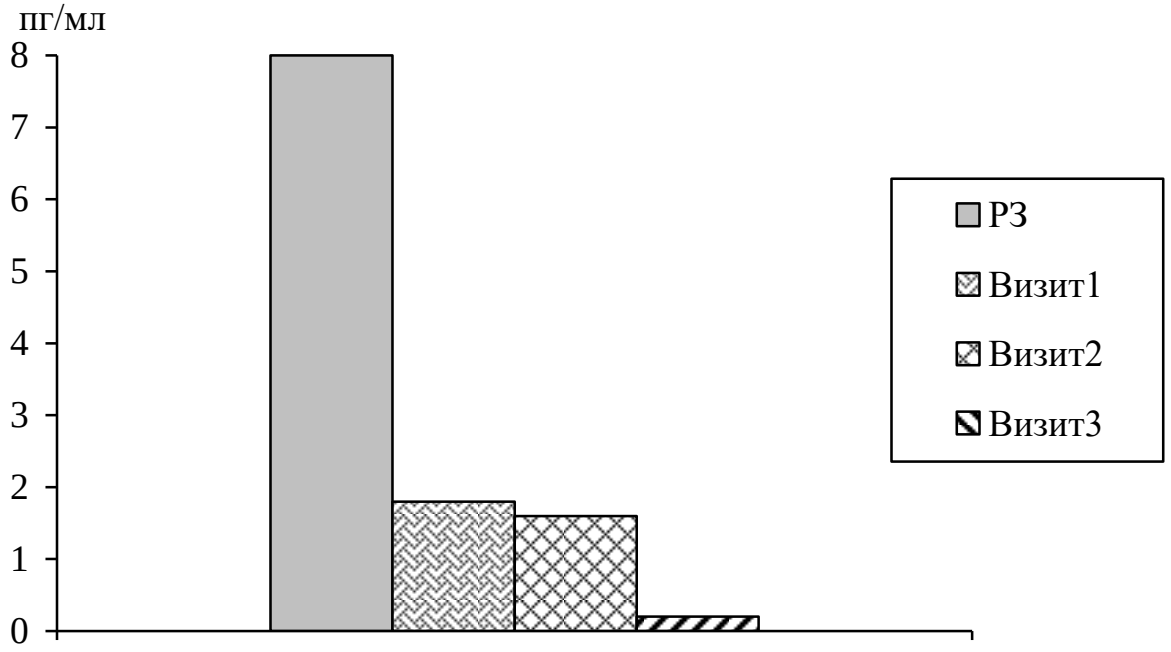

Рис. 22. Уровень ФНОα сыворотки крови в динамике у пациентов с подтвержденной ВП

Примечание: обозначения те же

В группе пациентов с доказанной ВП регистрировались следующие сывороточные концентрации ФНОα: 1,8 (0,0; 4,3) пг/мл, 1,6 (0,0; 5,1) пг/мл и 0,2 (0,0; 3,4) пг/мл для Визита1, Визита2 и Визита3 соответственно. Данные диаграммы свидетельствуют о том, что на всех трех этапах наблюдения уровень изучаемого цитокина находился в пределах интервала референсных значений. Динамика показателя ФНОα после лечения в стационаре фактически отсутствовала (p>0,05): 0,0 (-1,2; 1,1) пг/мл при сравнении Визита1 и Визита2, 0,0 (-0,2; 2,1) пг/мл при сравнении Визита1 и Визита3 и 0,0 (-0,6; 0,6) пг/мл при сравнении Визита2 и Визита3.

Динамика уровня ФНОα у пациентов группы 2 представлена на рис. 23.

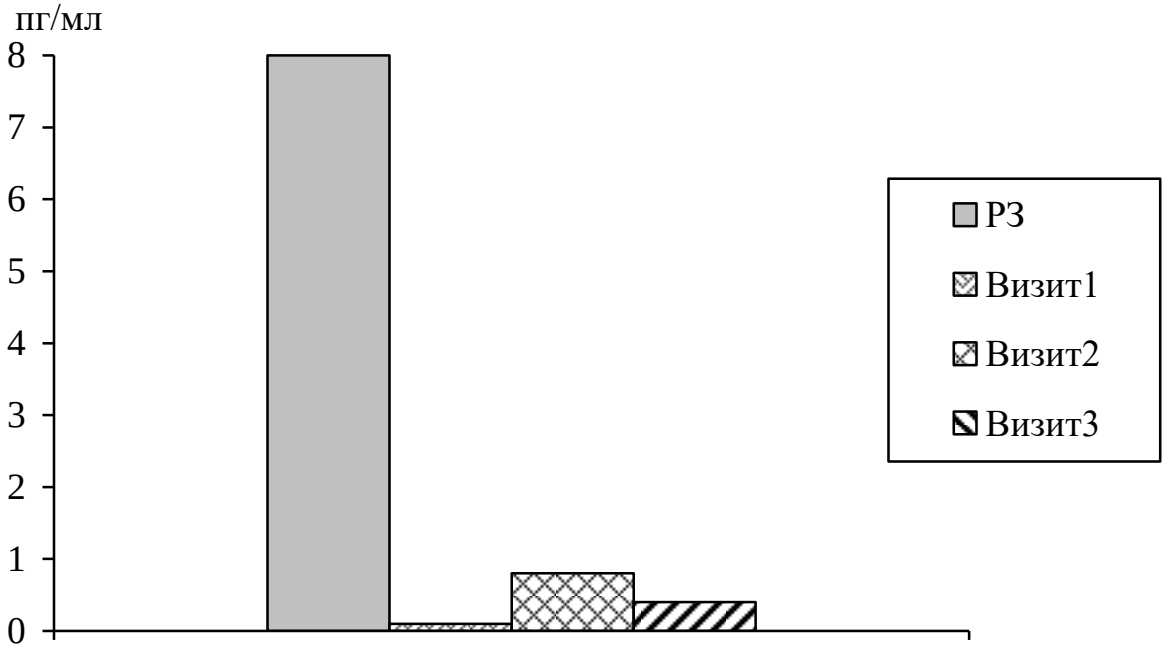

Рис. 23. Уровень ФНОα сыворотки крови в динамике у пациентов с ИДП в сочетании с ХСН

Примечание: обозначения те же

В группе больных с ИДП и ХСН были выявлены следующие уровни ФНОα: на Визите1 – 0,1 (0,0; 2,3) пг/мл, на Визите2 – 0,8 (0,0; 3,8) пг/мл, на Визите3 – 0,4 (0,0; 3,5) пг/мл. Все зарегистрированные показатели так же, как и у пациентов с доказанной ВП, не превышали порога референсных значений.

Динамика сывороточных концентраций биомаркера при выписке из стационара и при последующем наблюдении в амбулаторных условиях также практически не регистрировалась (p>0,05): 0,0 (-0,7; 0,0) пг/мл (Визит1-Визит2), 0,0 (-0,8; 0,3) пг/мл (Визит1-Визит3) и 0,0 (0,0; 1,3) пг/мл (Визит2-Визит3).

Межгрупповые сравнения также не продемонстрировали достоверных различий по сывороточным концентрациям ФНОα, независимо от этапа наблюдения.

На рис. 24 представлены результаты определения МНУП до и после лечения у пациентов группы 1.

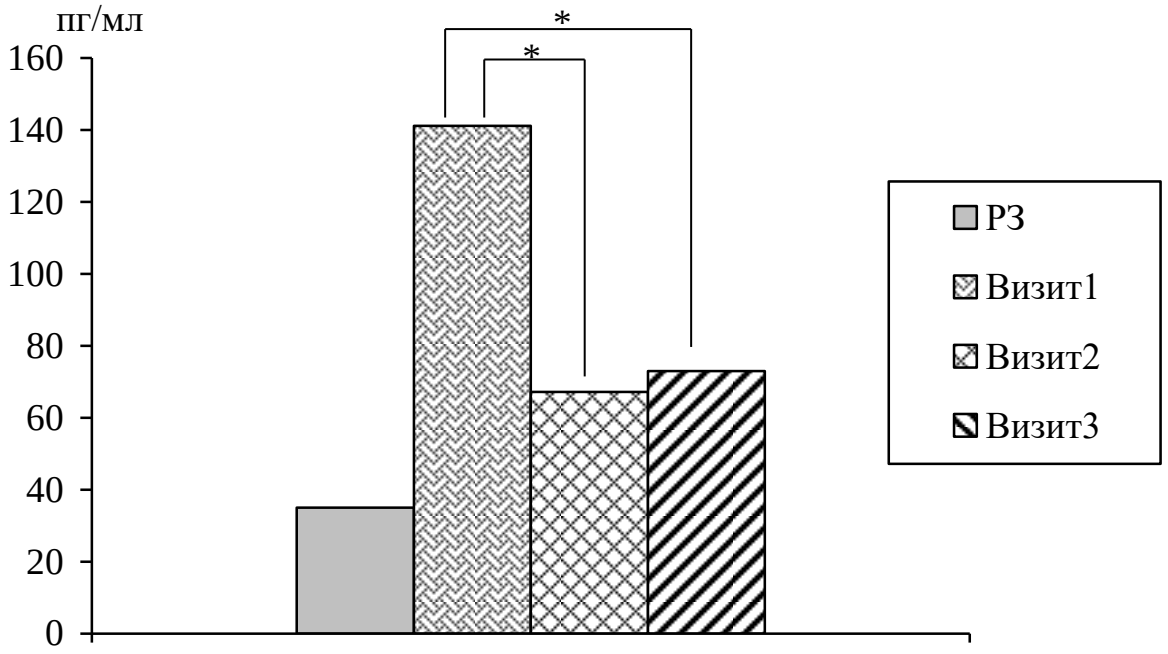

Рис. 24. Уровень МНУП сыворотки крови в динамике у пациентов с подтвержденной ВП

Примечание: обозначения те же

В группе больных с ХСН и доказанной ВП уровень данного пептида достигал 141,2 (51,6; 362,1) пг/мл на Визите1, 67,2 (33,1; 177,4) пг/мл на Визите2 и 73,0 (35,6; 234,8) пг/мл на Визите3. Динамика сывороточных концентраций МНУП через 10-14 дней лечения по сравнению с исходной составляла 68,5 (4,4; 154,6) пг/мл, а через 4-5 недель после госпитализации – 45,4 (7,8; 147,0) пг/мл.

Изменение показателя между Визитом2 и Визитом3 соответствовало 2,71 (-39,44; 26,61) пг/мл. При сравнении результатов определения биомаркера попарно статистически значимые различия были выявлены для двух категорий: Визит1-Визит2 (p=0,0005) и Визит1-Визит3 (p=0,003) Снижение его уровня на Визите3 относительно Визита2 оказалась недостоверным.

Результаты анализа МНУП у больных группы 2 в динамике показаны на рис. 25.

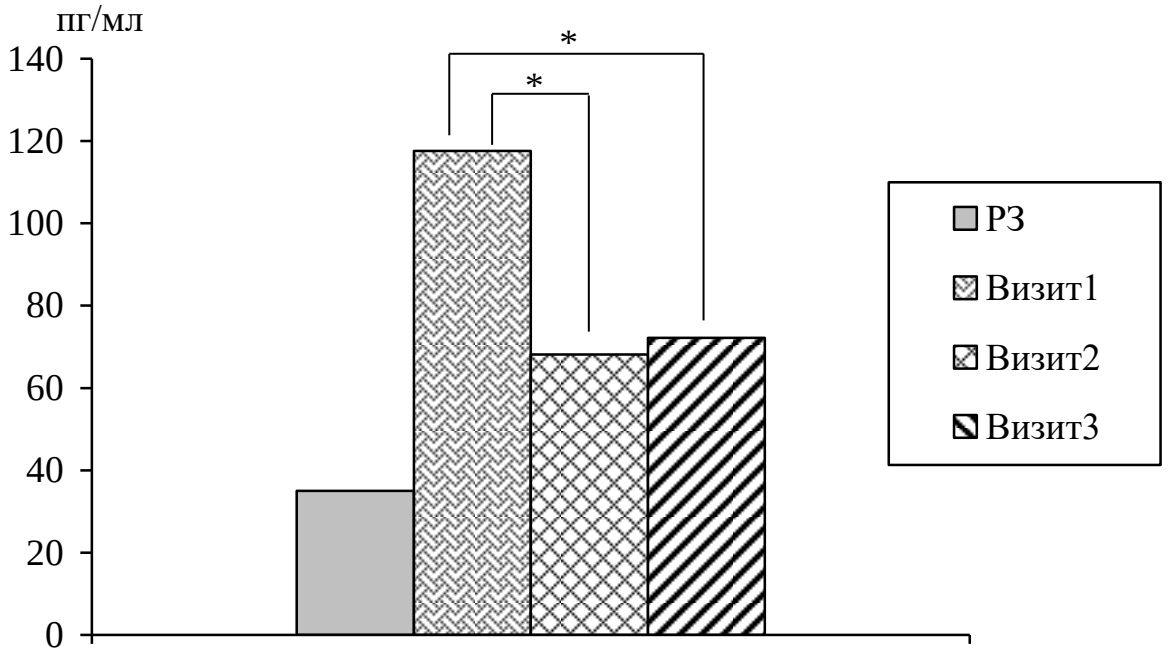

Рис. 25. Уровень МНУП сыворотки крови в динамике у пациентов с ИДП в сочетании с ХСН

Примечание: обозначения те же

В группе пациентов с декомпенсацией ХСН и другими ИДП концентрация МНУП в сыворотке крови на Визите1 составила 117,6 (47,7; 256,8) пг/мл, на Визите2 – 68,1 (30,3; 190,7) пг/мл, на Визите3 – 72,2 (25,9; 196,2) пг/мл. На фоне лечения в стационаре и далее в амбулаторных условиях динамика уровня МНУП составила: 10,7 (-16,0; 94,5) пг/мл (Визит1-Визит2), 21,9 (-13,0; 100,1) пг/мл (Визит1-Визит3) и -3,8 (-26,9; 19,4) пг/мл (Визит2-Визит3).

Статистически значимое снижение искомого показателя, как и в группе 1, регистрировалось лишь для первых двух категорий (p=0,048 и p=0,042 соответственно).

При межгрупповых сравнениях сывороточных концентраций исследуемого биомаркера ни на одном из визитов достоверных различий получено не было.

Учитывая традиционное для клинических практики деление пациентов с недостаточностью кровообращения на 2 когорты в зависимости от степени нарушения систолической функции левого желудочка, в нашем исследовании для каждой группы был проведен отдельный анализ уровня МНУП у пациентов с СДЛЖ и ССФЛЖ.

В таблице 14 представлены результаты определения сывороточных концентраций искомого биомаркера для больных группы 1 с учетом типа кардиальной дисфункции.

Таблица 14

Уровень МНУП сыворотки крови у пациентов с подтвержденной ВП в динамике в зависимости от типа кардиальной дисфункции

Визит	МНУП, пг/мл				*p*
	N	СДЛЖ	N	ССФЛЖ	
Визит1	23	141,2 (57,2; 621,0)	12	115,7 (29,6; 204,0)	>0,05
Визит2	22	67,2 (30,1; 365,6)	12	66,8 (34,1; 102,3)	>0,05
Визит3	19	73,0 (39,7; 248,5)	12	73,1 (32,1; 149,8)	>0,05

Обозначения: *p* – достоверность различий между когортами пациентов с СДЛЖ и ССФЛЖ

Данные таблицы свидетельствуют о том, что, несмотря на регистрацию у пациентов с ССФЛЖ более низких исходных сывороточных концентраций МНУП по сравнению с когортой больных, характеризующихся СДЛЖ, указанная тенденция не подтвердилась статистически.

Результаты аналогичного анализа уровней биомаркера в группе 2 отражены в таблице 15.

В группе пациентов с ИДП и/или декомпенсацией ХСН без ВП сывороточные концентрации МНУП также оказался сопоставимым в когортах больных с СДЛЖ и ССФЛЖ.

Таблица 15

Уровень МНУП сыворотки крови у пациентов с ИДП в сочетании с ХСН в динамике в зависимости от типа кардиальной дисфункции

Визит	МНУП, пг/мл				*p*
	N	СДЛЖ	N	ССФЛЖ	
Визит1	31	117,6 (47,7; 269,4)	4	119,9 (84,5; 157,5)	>0,05
Визит2	28	66,5 (29,9; 209,3)	4	73,0 (53,6; 109,1)	>0,05
Визит3	28	58,7 (25,6; 231,5)	4	87,0 (64,7; 117,9)	>0,05

Обозначения: те же

3.1.6.2. Корреляционный анализа биомаркеров

Наряду с определением сывороточных концентраций С-РБ, ПКТ, ИЛ-6, ФНОα, МНУП в динамике до и после лечения, проводился корреляционный анализ с целью выявления взаимосвязи между уровнями одних биомаркеров и содержанием других, а также некоторыми дополнительными параметрами.

В частности, при оценке влияния возрастного показателя в общей популяции пациентов статистически значимая средняя положительная корреляция была выявлена только для МНУП (r=+0,31, p=0,009, N=70). Полученные результаты указывают на повышение его продукции по мере старения. Кроме того, была получена отрицательная умеренно выраженная корреляционная зависимость между сывороточной концентрацией МНУП и ФВ ЛЖ (r=-0,36, p=0,002, N=70), что указывает на повышение секреции данного пептида при нарастании степени кардиальной дисфункции.

В таблице 16 представлены результаты корреляционного анализа уровня С-РБ и концентраций других биомаркеров на Визите 1.

Полученные данные свидетельствуют о достоверной сильной положительной корреляции уровня С-РБ с секрецией ПКТ в общей популяции и у больных с ВП. Средняя положительная корреляционная зависимость отмечалась между искомым биомаркером и ИЛ-6 в аналогичных выборках.

Таблица 16

Корреляция уровня С-РБ с концентрацией других биомаркеров на Визите 1

Биомаркер	Общая популяция (N=70)		Группа 1 (N=35)		Группа 2 (N=35)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
ПКТ	+0,7	<0,0001	+0,7	<0,0001	+0,13	>0,05
ИЛ-6	+0,59	<0,0001	+0,55	0,0006	-0,02	>0,05
ФНОα	+0,27	0,024	+0,29	>0,05	-0,04	>0,05
МНУП	-0,12	>0,05	-0,53	0,001	+0,18	>0,05

Обозначения: *p* – достоверность взаимосвязи между параметрами

r – коэффициент корреляции

Слабая положительная взаимосвязь регистрировалась между С-РБ и ФНОα в общей популяции пациентов. Наконец, в группе 1 была выявлена средняя отрицательная корреляция исходной концентрации С-РБ с продукцией МНУП.

Данные о корреляционной взаимосвязи между сывороточными концентрациями С-РБ и содержанием остальных биомаркеров, зарегистрированными на Визите2, отражены в таблице 17.

Таблица 17

Корреляция уровня С-РБ с концентрацией других биомаркеров на Визите 2

Биомаркер	Общая популяция (N=66)		Группа 1 (N=34)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
ПКТ	+0,39	0,001	+0,51	0,002	+0,19	>0,05
ИЛ-6	+0,45	0,0001	+0,55	0,0007	+0,2	>0,05
ФНОα	+0,19	>0,05	+0,12	>0,05	+0,09	>0,05
МНУП	+0,10	>0,05	+0,18	>0,05	-0,06	>0,05

Обозначения: те же

При определении изучаемых показателей в динамике непосредственно после стационарного лечения сохранялась статистически значимая положительная корреляционная зависимость между уровнем С-РБ и концентрацией ПКТ в общей популяции пациентов и в группе 1, которая, однако, оценивалась как средняя. Кроме того, сохранялась умеренно выраженная корреляция изучаемого биомаркера с уровнем ИЛ-6 в тех же когортах больных.

В таблице 18 отражены данные корреляционного анализа, выполненного по результатам определения С-РБ и других биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции при последующем наблюдении за пациентами в амбулаторных условиях.

Таблица 18

Корреляция уровня С-РБ с концентрацией других биомаркеров на Визите 3

Биомаркер	Общая популяция (N=63)		Группа 1 (N=31)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
ПКТ	+0,41	0,0009	+0,43	0,016	+0,37	0,035
ИЛ-6	+0,32	0,012	+0,29	>0,05	+0,4	0,024
ФНОα	-0,08	>0,05	-0,1	>0,05	-0,06	>0,05
МНУП	+0,23	>0,05	+0,27	>0,05	+0,17	>0,05

Обозначения: те же

На Визите3 по-прежнему выявлялась достоверная средняя положительная зависимость между сывороточными концентрациями С-РБ и содержанием ПКТ для общей популяции и группы 1. Умеренная положительная корреляционная зависимость сохранялась и для ИЛ-6 при оценке всей когорты больных. В то же время у лиц с подтвержденной ВП данная взаимосвязь стала недостоверной. Наряду с этим появилась статистически значимая умеренная положительная корреляция между уровнем С-РБ и концентрацией ПКТ и ИЛ-6 в группе больных с декомпенсацией ХСН без пневмонии.

Результаты корреляционного анализа уровня ПКТ и содержания других биомаркеров на Визите1 представлены в таблице 19.

Таблица 19

Корреляция уровня ПКТ с концентрацией других биомаркеров на Визите 1

Биомаркер	Общая популяция (N=70)		Группа 1 (N=35)		Группа 2 (N=35)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,7	<0,0001	+0,7	<0,0001	+0,13	>0,05
ИЛ-6	+0,63	<0,0001	+0,67	<0,0001	+0,23	>0,05
ФНОα	+0,28	0,02	+0,32	>0,05	+0,21	>0,05
МНУП	-0,01	>0,05	-0,34	0,044	+0,46	0,005

Обозначения: те же

Данные таблицы свидетельствуют, что исходно уровень ПКТ в общей субпопуляции положительно коррелировал с содержанием остальных биомаркеров воспаления, варьируясь по степени взаимосвязи от слабой (для ФНОα) до сильной (для С-РБ). Аналогичные показатели были выявлены и в группе 1, в которой, однако, коэффициент корреляции для ФНОα был несколько выше и соответствовал средним значениям. Наряду с этим в группе 2 концентрация ПКТ была достоверно связана с уровнем секреции МНУП (но не биомаркеров воспаления), демонстрируя умеренную положительную корреляционную зависимость.

Таблица 20 содержит показатели статистической значимости коэффициентов корреляции, рассчитанных для ПКТ и других биомаркеров на Визите2.

Согласно полученным результатам, была выявлена достоверная умеренно выраженная положительная корреляция между уровнем ПКТ и содержанием в сыворотке крови С-РБ и ИЛ-6 для общей популяции пациентов и для лиц с подтвержденной ВП. Кроме того, слабая положительная взаимосвязь регистрировалась с секрецией МНУП при анализе когорты, включавшей всех

больных. При этом в группе 2 не было получено статистической значимой корреляционной зависимости между концентрацией ПКТ и какого-либо другого биомаркера.

Таблица 20

Корреляция уровня ПКТ с концентрацией других биомаркеров на Визите 2

Биомаркер	Общая популяция (N=66)		Группа 1 (N=34)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,39	0,001	+0,51	0,002	+0,19	>0,05
ИЛ-6	+0,46	0,0001	+0,57	0,0004	+0,3	>0,05
ФНОα	+0,17	>0,05	+0,17	>0,05	+0,12	>0,05
МНУП	+0,26	0,038	+0,21	>0,05	+0,28	>0,05

Обозначения: те же

В таблице 21 отражена взаимосвязь уровня ПКТ и содержания остальных биомаркеров, зарегистрированная на Визите3.

Таблица 21

Корреляция уровня ПКТ с концентрацией других биомаркеров на Визите 3

Биомаркер	Общая популяция (N=63)		Группа 1 (N=31)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,41	0,0009	+0,43	0,016	+0,37	0,035
ИЛ-6	+0,23	>0,05	+0,24	>0,05	+0,19	>0,05
ФНОα	-0,22	>0,05	-0,28	>0,05	-0,16	>0,05
МНУП	+0,23	>0,05	+0,4	0,024	+0,03	>0,05

Обозначения: те же

Следует отметить, что на этапе последующего амбулаторного наблюдения как в общей популяции больных, так при проведении раздельного анализа по группам, продукция ПКТ достоверно коррелировала с секрецией С-

РБ, демонстрируя умеренно выраженную положительную зависимость изучаемых показателей. Кроме того, была выявлена статистически значимая средняя положительная взаимосвязь уровней искомого биомаркера и МНУП в группе лиц с подтвержденным диагнозом ВП.

Результаты корреляционного анализа показателей ИЛ-6 и остальных сывороточных биомаркеров, зарегистрированные на Визите1, представлены в таблице 22.

Таблица 22

Корреляция уровня ИЛ-6 с концентрацией других биомаркеров на Визите 1

Биомаркер	Общая популяция (N=70)		Группа 1 (N=35)		Группа 2 (N=35)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,59	<0,0001	+0,55	0,0006	-0,02	>0,05
ПКТ	+0,63	<0,0001	+0,67	<0,0001	+0,23	>0,05
ФНОα	+0,28	0,02	+0,34	0,043	+0,21	>0,05
МНУП	-0,01	>0,05	-0,34	0,044	-0,06	>0,05

Обозначения: те же

В общей популяции, а также в группе больных с подтвержденной ВП исходно была выявлена средняя положительная корреляция секреции ИЛ-6 и таких биомаркеров воспаления, как С-РБ и ПКТ. Статистически значимая слабая положительная взаимосвязь с уровнем ФНОα, полученная при оценке всей когорты пациентов, при раздельном анализе повысилась до умеренной для лиц с ВП, однако не подтвердилась при других ИДП. В то же время, сывороточная концентрация ИЛ-6 достоверно коррелировала с продукцией МНУП только в группе 1, но не в общей популяции. При этом регистрировалась умеренно выраженная степень зависимости с отрицательной полярностью.

Корреляционные взаимодействия уровня ИЛ-6 и содержания других биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции, полученные на Визите2, отражены в таблице 23.

Таблица 23

Корреляция уровня ИЛ-6 с концентрацией других биомаркеров на Визите 2

Биомаркер	Общая популяция (N=66)		Группа 1 (N=34)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,45	0,0001	+0,55	0,0007	+0,2	>0,05
ПКТ	+0,46	0,0001	+0,57	0,0004	+0,3	>0,05
ФНОα	+0,17	>0,05	+0,17	>0,05	+0,12	>0,05
МНУП	+0,26	0,038	+0,21	>0,05	+0,28	>0,05

Обозначения: те же

При анализе всей когорты больных, а так же отдельно группы 1 после стационарного лечения была зарегистрирована достоверная средняя положительная корреляция между уровнем ИЛ-6 и сывороточными концентрациями С-РБ и ПКТ. Кроме того, слабая положительная взаимосвязь искомого показателя с секрецией МНУП была получена в общей популяции исследуемых. Результаты анализа по остальным позициям оказались статистически незначимыми.

В таблице 24 показаны данные по расчету коэффициентов корреляции между продукцией ИЛ-6 и остальных биомаркеров на Визите3.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на финальном этапе исследования концентрации ИЛ-6 достоверно коррелировали с содержанием в сыворотке крови С-РБ у больных с ИДП в сочетании с ХСН, а также в общей когорте. Данная взаимосвязь оказалась средней и положительной. Аналогичная по степени выраженности и полярности корреляционная зависимость отмечалась в группе лиц с пневмонией между секрецией ИЛ-6 и МНУП.

Таблица 24

Корреляция уровня ИЛ-6 с концентрацией других биомаркеров на Визите 3

Биомаркер	Общая популяция (N=63)		Группа 1 (N=31)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,32	0,012	+0,29	>0,05	+0,4	0,024
ПКТ	+0,23	>0,05	+0,24	>0,05	+0,19	>0,05
ФНОα	-0,22	>0,05	-0,28	>0,05	-0,16	>0,05
МНУП	+0,23	>0,05	+0,4	0,024	+0,03	>0,05

Обозначения: те же

Результаты, полученные при оценке взаимосвязи продукции ФНОα и уровня других биомаркеров в сыворотке крови на момент госпитализации, представлены в таблице 25.

Таблица 25

Корреляция уровня ФНОα с концентрацией других биомаркеров на Визите 1

Биомаркер	Общая популяция (N=70)		Группа 1 (N=35)		Группа 2 (N=35)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,27	0,024	+0,29	>0,05	-0,04	>0,05
ПКТ	+0,28	0,02	+0,32	>0,05	+0,21	>0,05
ИЛ-6	+0,34	0,004	+0,34	0,043	+0,2	>0,05
МНУП	+0,12	>0,05	-0,22	>0,05	+0,5	0,002

Обозначения: те же

На Визите1 в общей популяции больных была выявлена слабая, но достоверная положительная корреляция сывороточных концентраций ФНОα с уровнем С-РБ и ПКТ, которая однако не подтвердилась при раздельном анализе по группам. Кроме того, была получена средняя положительная взаимосвязь рассматриваемого показателя и содержания ИЛ-6 для всей когорты пациентов и

лиц с подтвержденным диагнозом ВП. В то же время в группе больных с декомпенсацией ХСН без пневмонии продукция ФНОα коррелировала только с секрецией МНУП (средняя положительная зависимость).

Данные, выявленные при аналогичном анализе рассматриваемых параметров для Визита2, отражены в таблице 26.

Таблица 26

Корреляция уровня ФНОα с концентрацией других биомаркеров на Визите 2

Биомаркер	Общая популяция (N=66)		Группа 1 (N=34)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,19	>0,05	+0,12	>0,05	+0,09	>0,05
ПКТ	+0,17	>0,05	+0,17	>0,05	+0,12	>0,05
ИЛ-6	+0,27	0,027	+0,16	>0,05	+0,34	>0,05
МНУП	+0,18	>0,05	-0,03	>0,05	+0,47	0,007

Обозначения: те же

При выписке из стационара концентрация ФНОα слабо коррелировала с содержанием в сыворотке крови ИЛ-6 (при оценке общей когорты больных) и умеренно – с уровнем МНУП (при проведении анализа в группе пациентов с декомпенсацией ХСН, у которых диагноз пневмонии не подтвердился).

Характеристики корреляционных взаимодействий ФНОα с биомаркерами воспаления и кардиальной дисфункции, зарегистрированные на Визите3, указаны в таблице 27.

Согласно полученным данным, на этапе амбулаторного наблюдения за пациентами обеих групп статистически значимая корреляция уровня ФНОα была продемонстрирована только для сывороточных концентраций МНУП в виде умеренно выраженной положительной зависимости в группе 2. Для остальных биомаркеров достоверных взаимосвязей с секрецией ФНОα на Визите3 выявлено не было.

Таблица 27

Корреляция уровня ФНОα с концентрацией других биомаркеров на Визите 3

Биомаркер	Общая популяция (N=63)		Группа 1 (N=31)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	-0,08	>0,05	-0,1	>0,05	-0,06	>0,05
ПКТ	-0,22	>0,05	-0,28	>0,05	-0,16	>0,05
ИЛ-6	+0,16	>0,05	+0,12	>0,05	+0,16	>0,05
МНУП	+0,25	>0,05	+0,06	>0,05	+0,41	0,019

Обозначения: те же

Результаты корреляционного анализа секреции МНУП и продукции биомаркеров воспаления, выполненного при оценке Визита1, представлены в таблице 28.

Таблица 28

Корреляция уровня МНУП с концентрацией других биомаркеров на Визите 1

Биомаркер	Общая популяция (N=70)		Группа 1 (N=35)		Группа 2 (N=35)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	-0,12	>0,05	-0,53	0,001	+0,18	>0,05
ПКТ	-0,01	>0,05	-0,34	0,044	+0,46	0,005
ИЛ-6	-0,21	>0,05	-0,52	0,002	-0,06	>0,05
ФНОα	+0,12	>0,05	-0,22	>0,05	+0,5	0,002

Обозначения: те же

В группе больных с подтвержденной пневмонией отмечалась статистически значимая средняя отрицательная корреляция уровня МНУП с концентрацией большинства биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ и ИЛ-6). Наряду с этим в группе пациентов с ИДП в сочетании с ХСН регистрировалась

достоверная умеренно выраженная положительная взаимосвязь между секрецией искомого пептида и содержанием в сыворотке крови ПКТ и ФНОα.

Таблица 29 содержит данные о статистической значимости коэффициентов корреляции, рассчитанных при оценке взаимосвязи продукции МНУП и биомаркеров воспаления на Визите2.

Таблица 29

Корреляция уровня МНУП с концентрацией других биомаркеров на Визите 2

Биомаркер	Общая популяция (N=66)		Группа 1 (N=34)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,1	>0,05	+0,18	>0,05	-0,06	>0,05
ПКТ	+0,26	0,038	+0,21	>0,05	+0,28	>0,05
ИЛ-6	+0,39	0,001	+0,51	0,002	+0,22	>0,05
ФНОα	+0,18	>0,05	-0,03	>0,05	+0,47	0,007

Обозначения: те же

В общей популяции больных была получена слабая положительная корреляция уровня МНУП и содержания ПКТ в сыворотке крови, которая оказалась статистически значимой, но не нашла подтверждения при раздельном анализе по группам.

Средняя положительная взаимосвязь секреции искомого пептида и ИЛ-6 отмечалась при оценке всей выборки пациентов, а также когорты лиц с доказанной ВП. Наконец, умеренно выраженная положительная корреляционная зависимость была продемонстрирована между концентрацией МНУП и продукцией ФНОα для группы больных с декомпенсацией ХСН без пневмонии.

Корреляционные взаимодействия между уровнем МНУП и содержанием в сыворотке крови биомаркеров воспаления, зарегистрированные на Визите3, отражены в таблице 30.

Таблица 30

Корреляция уровня МНУП с концентрацией других биомаркеров на Визите 3

Биомаркер	Общая популяция (N=63)		Группа 1 (N=31)		Группа 2 (N=32)	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
С-РБ	+0,23	>0,05	+0,27	>0,05	+0,17	>0,05
ПКТ	+0,23	>0,05	+0,4	0,024	+0,03	>0,05
ИЛ-6	+0,32	0,01	+0,45	0,01	+0,2	>0,05
ФНОα	+0,25	>0,05	+0,06	>0,05	+0,41	0,019

Обозначения: те же

На этапе амбулаторного наблюдения через 3-4 недели после выписки из стационара в общей популяции больных секреция МНУП достоверно коррелировала с продукцией ИЛ-6, демонстрируя среднюю положительную взаимосвязь. Аналогичные результаты были получены и для группы 1. Кроме того, в данной группе уровень искомого биомаркера кардиальной дисфункции таким же образом коррелировал с содержанием в сыворотке крови ПКТ. В свою очередь, в когорте пациентов с ИДП в сочетании с декомпенсацией ХСН была зарегистрирована умеренно выраженная положительная взаимосвязь продукции МНУП и ФНОα.

Подытоживая результаты корреляционного анализа биомаркеров, следует более детально рассмотреть данные, полученные на Визите1, соответствующем острой фазе ВП/ИДП и стадии декомпенсации ХСН. Так, в общей популяции больных регистрировалась достоверная взаимная положительная корреляция исходных уровней всех биомаркеров воспаления. При этом не было выявлено взаимосвязи секреции МНУП с другими белками. В группе 1 отмечалась аналогичная корреляция концентраций С-РБ, ПКТ и ИЛ-6 между собой, ФНОα с ИЛ-6, а также отрицательная взаимосвязь продукции МНУП с остальными биомаркерами (кроме ФНОα). Наконец, в группе 2 статистически значимой оказалась только положительная взаимосвязь уровней МНУП с ПКТ и ФНОα.

3.1.6.3. Диагностическая ценность биомаркеров

Основным этапом исследования биомаркеров в изучаемой популяции пациентов являлась оценка их эффективности для верификации ВП у лиц ХСН. После проведения регрессионного анализа с созданием пяти независимых моделей, включавших по одному предиктору, диагностическая ценность каждого биомаркера соответствовала: С-РБ – p=0,0001, ПКТ – p=0,042, ИЛ-6 – p=0,003, ФНОα – p=0,092 и МНУП – p=0,339. Таким образом, потенциально эффективными для диагностик ВП у больных с ХСН оказались С-РБ, ПКТ и ИЛ-6 (p<0,05).

На рис. 26 показана кривая регрессионного анализа (ROC кривая), отражающая классифицирующую способность С-РБ для предикции пневмонии.

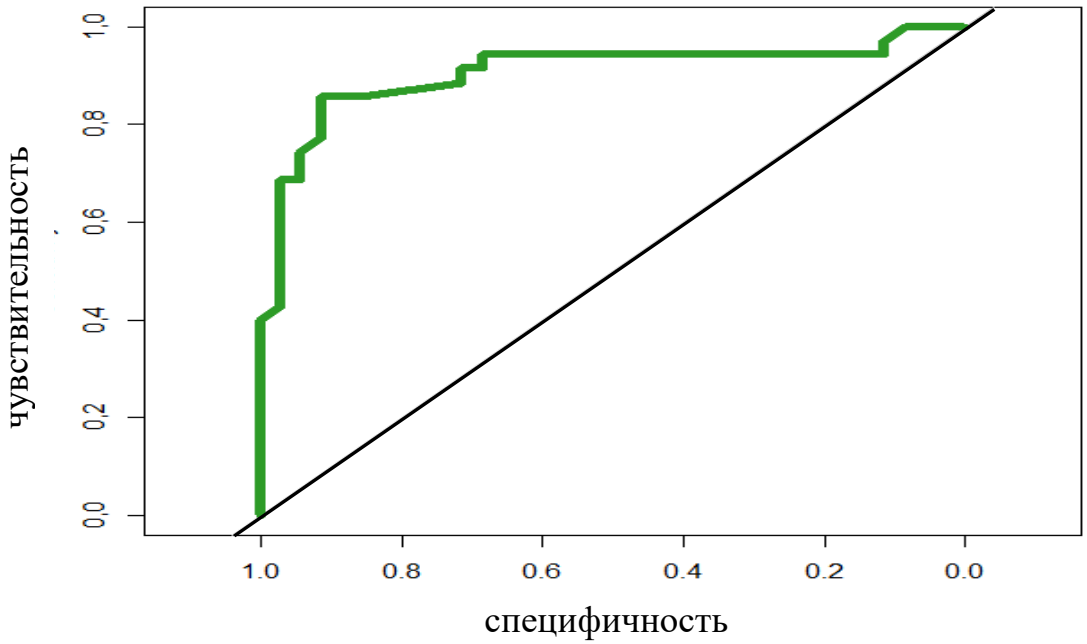

Рис. 26. ROC-кривая, отражающая классифицирующую способность С-РБ для предикции ВП на фоне ХСН

При количественной интерпретации результатов анализа ROC-кривой AUC для С-РБ составила 0,91 (95% ДИ – 0,83-0,98), что соответствовало отличной классифицирующей способности признака (AUC≥0,9).

В таблице 31 представлены возможные пороговые концентрации С-РБ с указанием соответствующих показателей эффективности метода.

Таблица 31

Уровни чувствительности и специфичности для пороговых значений С-РБ

Чувствительность, %	Специфичность, %	Пороговое значение, мг/л
100	8,6	3,5
97,1	11,4	5
94,3	11,4	7
94,3	25,7	9,5
94,3	34,3	11,5
94,3	48,6	14,5
94,3	57,1	17,5
94,3	68,6	21
91,4	71,4	23,5
88,6	71,4	24,5
85,7	85,7	25,5
85,7	88,6	26,5
85,7	91,4	28,5
80	91,4	31,5
77,1	91,4	33,5
74,3	94,3	35,5
71,4	94,3	38
68,6	97,1	40,5
62,9	97,1	45
60	97,1	48
45,7	97,1	54
42,9	97,1	60
40	100	64
37,1	100	67
34,3	100	77,5
31,4	100	89,5

На рис. 27 продемонстрирована кривая регрессионного анализа, отражающая классифицирующую способность ПКТ как предиктора ВП у больных с ХСН.

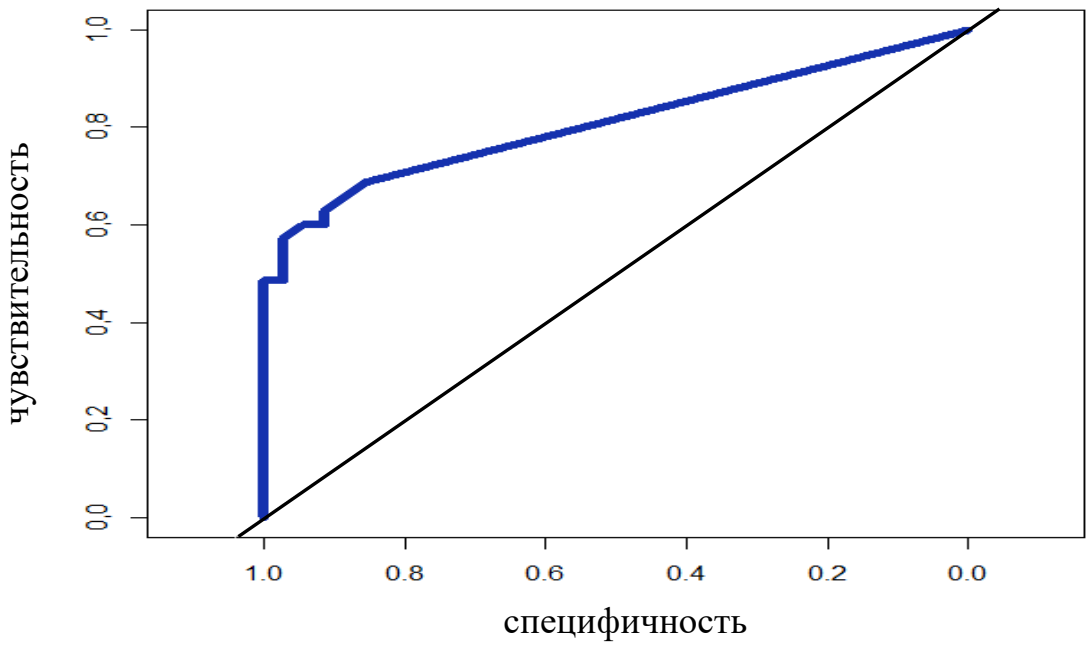

Рис. 27. ROC-кривая, отражающая классифицирующую способность ПКТ для предикции ВП на фоне ХСН

Количественный эквивалент результатов регрессионного анализа для ПКТ соответствовал AUC=0,81 (95% ДИ – 0,72-0,9). Таким образом, классифицирующая способность данного признака как предиктора ВП в субпопуляции пациентов с ХСН может быть расценена как очень хорошая (AUC≥0,8).

В таблице 32 показаны возможные уровни рассматриваемого биомаркера, соответствующие определенным рангам чувствительности и специфичности.

Данные таблицы, отражающие динамику показателей эффективности различных сывороточных концентраций ПКТ для диагностики пневмонии, свидетельствуют о крайне низкой максимальной чувствительности метода (48,6%) для первого порогового значения (0,115 нг/мл), превышающего референсный интервал (<0,1 нг/мл).

Таблица 32

Уровни чувствительности и специфичности для пороговых значений ПКТ

Чувствительность, %	Специфичность, %	Пороговое значение, нг/мл
68,6	85,7	0,050
62,9	91,4	0,055
60	91,4	0,065
60	94,3	0,075
57,1	97,1	0,085
54,3	97,1	0,095
48,6	97,1	0,115
48,6	100	0,145
45,7	100	0,185
42,9	100	0,220
40	100	0,235
37,1	100	0,265
34,3	100	0,335
31,4	100	0,395
28,6	100	0,460
25,7	100	0,545
22,6	100	0,945
20	100	1,355
17,1	100	2,255
14,3	100	3,845
11,4	100	5,855
8,6	100	8,665
5,7	100	14,435
2,9	100	27,555

Кривая регрессионного анализа, отражающая классифицирующую способность ИЛ-6 как биомаркера-предиктора ВП на фоне ХСН, представлена на рис. 28.

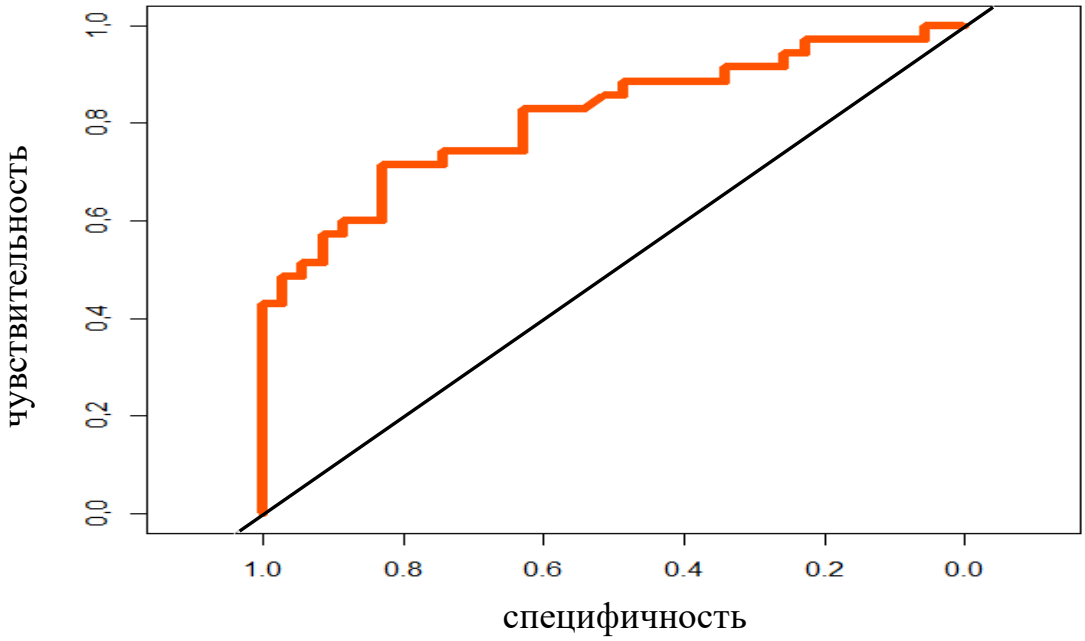

Рис. 28. ROC-кривая, отражающая классифицирующую способность ИЛ-6 для предикции ВП на фоне ХСН

При количественной интерпретации результатов анализа ROC-кривой показатель AUC для ИЛ-6 был практически идентичен таковому для ПКТ, составив 0,81 (95% ДИ – 0,71-0,91). Соответственно, классифицирующая способность искомого биомаркера для предикции пневмонии у больных с ХСН также оценивалась как очень хорошая (AUC≥0,8).

Результаты определения диагностической эффективности различных пороговых концентраций ИЛ-6, превышающих референсный диапазон, отражены в таблице 33.

Данные, полученные при анализе пошагового увеличения уровня биомаркера, демонстрируют значительное снижение показателя специфичности по мере повышения чувствительности, что, несомненно, будет влиять на диагностическую ценность рассматриваемого предиктора.

Таблица 33

Уровни чувствительности и специфичности для пороговых значений ИЛ-6

Чувствительность, %	Специфичность, %	Пороговое значение, пг/мл
88,6	48,6	13,3
85,6	48,6	13,5
85,7	51,4	13,9
82,9	54,3	14,4
82,9	57,1	15,1
82,9	60	15,9
80	62,9	18,7
74,3	65,7	20,2
74,3	68,6	21,5
74,3	74,3	23,9
71,4	77,1	26,3
71,4	82,9	27,6
65,7	82,9	28,4
60	82,9	31,9
60	85,7	35,7
57,1	88,6	39,3
54,3	91,4	42,5
51,4	91,4	44,3
48,6	94,3	49,9
48,6	97,1	58,5
42,9	97,1	67,7
42,9	100	78,8
40	100	87,3
37,1	100	88,9
34,3	100	102,9
31,4	100	120,5

3.1.7. Характеристика системной антимикробной терапии

Всем пациентам, включенным в исследование, во время стационарного лечения наряду с базисной кардиотропной терапией назначалась эмпирическая системная АБТ пневмонии. При этом спектр используемых АМП включал: аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин/клавуланат), цефалоспорины (цефазолин, цефтриаксон, цефотаксим), макролиды (азитромицин, кларитромицин) и респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин).

Длительность системной АБТ у больных с доказанной ВП варьировалась от 6 до 14 суток (медиана составила 8,0 (7,0; 11,0) суток), а в когорте пациентов с другими ИДП в сочетании с ХСН – от 1 до 12 суток (медиана – 7,0 (5,0; 9,0) суток). При этом полученные различия оказались достоверными (p=0,015). При раздельном анализе в двух стационарах были выявлены сопоставимые по продолжительности курсы системной АБТ как для группы 1 (8,0 (7,0; 9,0) суток в СОКБ (N=14) и 9,0 (8,0; 11,0) суток в КБСМП (N=21)), так и для группы 2 (5,5 (3,0; 9,0) суток в СОКБ (N=10) и 8,0 (6,0; 9,0) суток в КБСМП (N=25)), p>0,05 для обеих категорий сравнения.

В общей популяции больных наиболее часто применялись цефалоспорины (66/70 (94,3%) случаев), остальные группы АБ использовались гораздо реже: макролиды – 29/70 (41,4%) случаев, респираторные фторхинолоны – 17/70 (24,3%) случаев, аминопенициллины – 7/70 (10%) случаев.

Частота назначения различных АБ в общей популяции больных, включенных в исследование, а также раздельно по группам представлена на рис. 29.

Согласно данным диаграммы, цефтриаксон являлся самым распространенным препаратом при выборе режима эмпирической АБТ в группе 1 и группе 2: 25/71 (35,3%) и 31/49 (63,3%) назначений соответственно. Остальные цефалоспорины назначались значительно реже: цефотаксим – 7/71 (9,9%) и 2/49 (4,1%) назначений соответственно, цефазолин – 1/71 (1,4%) и 1/49 (2%) назначений соответственно. Самым распространенным макролидом в

рутинной практике лечения пневмонии оказался азитромицин: 15/71 (21,1%) и 12/49 (24,6%) назначений соответственно. В то же время, частота применения кларитромицина была минимальной и составила лишь 1/71 (1,4%) и 1/49 (2%) назначений соответственно. Группа респираторных фторхинолонов была представлена только моксифлоксацином в группе 1 – 17/71 (23,9%) назначений. Реже остальных применялись аминопенициллины: ампициллин – 2/71 (2,8%) и 1/49 (2%) назначений, амоксициллин/клавуланат – 3/71 (4,2%) и 1/49 (2%) назначений в группе 1 и группе 2 соответственно.

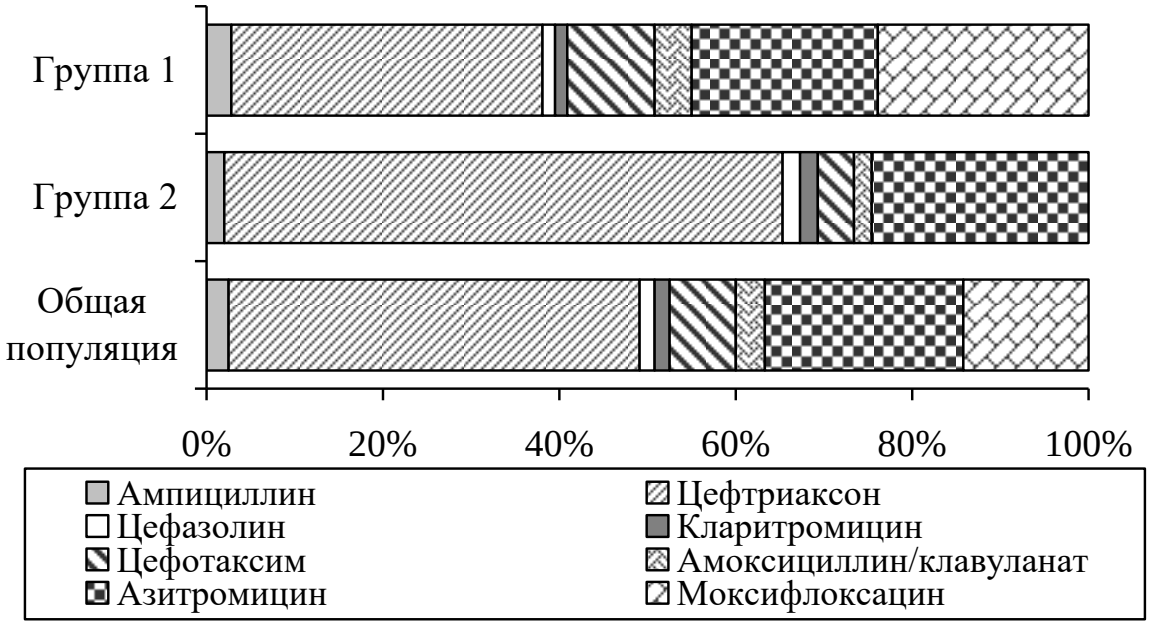

Рис. 29. Структура системных АБ (%), применявшихся в общей популяции пациентов (N=120), группе 1 (N=71) и группе 2 (N=49)

В таблице 34 представлена стоимость различных режимов системной АБТ у пациентов с неподтвержденным диагнозом ВП (группа 2).

Медиана фактических прямых медицинских затрат, связанных с необоснованным назначением системной АБТ, составила 216 (158; 293) руб. (минимальные – 29 руб., максимальные – 957 руб.), а потенциальных (при использовании оригинальных лекарственных препаратов) – 7343 (4196; 9931) руб. (минимальные – 1067 руб., максимальные – 13871 руб.) из расчета на одного пациента.

Таблица 34

Стоимость системной АБТ у пациентов с неподтвержденным диагнозом ВП

Наименование АБ	Режим дозирования	Медиана длительности АБТ, дни	Стоимость АБ/сутки, руб. ФЗ/ ПЗ	Стоимость введения АБ/сутки, руб. ФЗ/ ПЗ	Стоимость АБТ/сутки, руб. ФЗ/ ПЗ
Азитромицин	0,5 г 1 р/д внутрь	3	8/163	0/0	8/163
Кларитромицин	0,5 г 2 р/д внутрь	8	34/334	0/0	34/334
Ампициллин	0,5 г 4 р/д в/м	6	30/184	26/244	56/428
Цефазолин	1 г 3 р/д в/м	7	33/195	20/183	53/378
Цефтриаксон	2 г 1 р/д в/в	8	22/1006	5/10	27/1016
	2 г 1 р/д в/м	5,5	22/1006	7/61	29/1067
Цефотаксим	2 г 3 р/д в/м	7	67/924	20/183	87/1107
Амоксициллин/ клавуланат	0,625 г 3 р/д внутрь	3	40/56	0/0	40/56

Обозначения: ФЗ – фактические затраты, ПЗ – потенциальные затраты

р/д – раз в день

в/в – внутривенно

в/м – внутримышечно

На рис. 30 показана частота назначения отдельных АМП в сравнении для обоих МЛПУ.

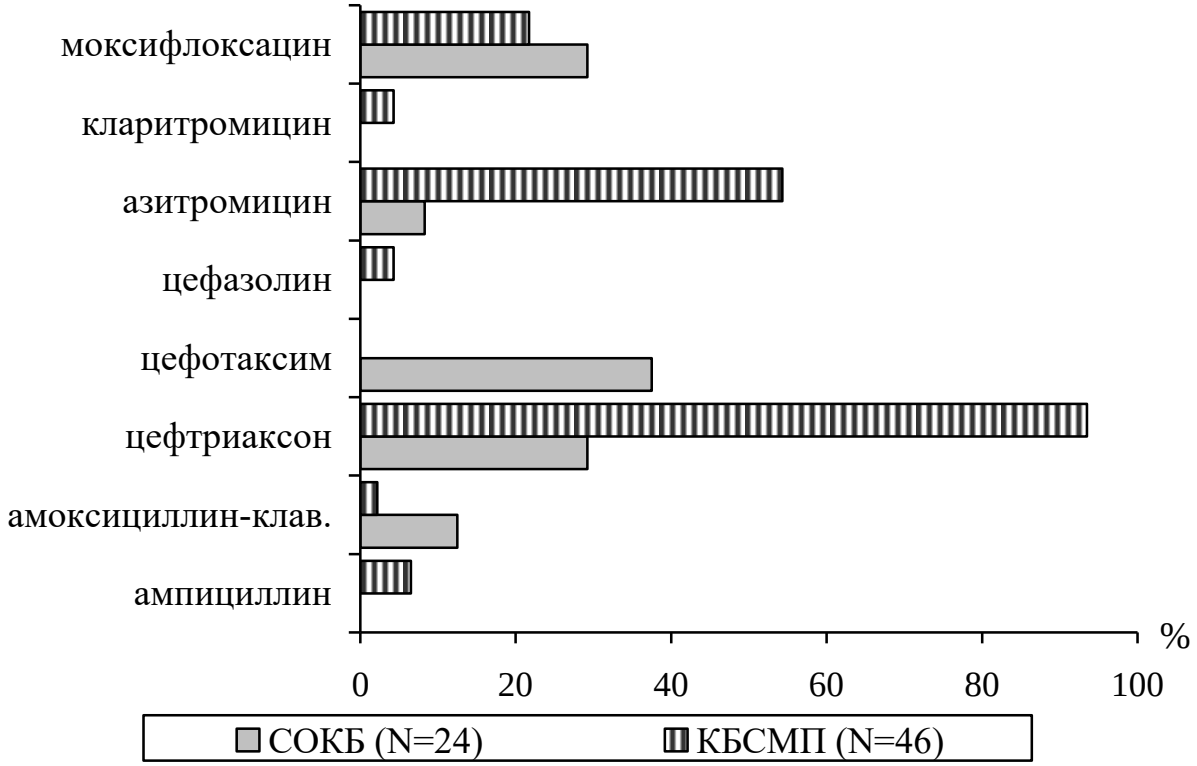

Рис. 30. Частота назначения различных АМП в КБСМП и СОКБ (% случаев)

Примечание: амоксициллин-клав. – амоксициллин/клавуланат

Полученные данные свидетельствуют о том, что в КБСМП цефтриаксон назначался подавляющему большинству пациентов с предполагаемым диагнозом ВП (93,5% случаев), тогда как в СОКБ этот показатель составил 29,2%. Частота применения азитромицина также была значительно выше в КБСМП, чем в СОКБ (54,3% и 8,3% случаев соответственно). Наряду с этим амоксициллин/клавуланат в КБСМП назначался реже (2,2% случаев), чем в СОКБ (12,5% случаев). Использование моксифлоксацина было относительно сопоставимым в обоих стационарах: в КБСМП его получали 21,7% больных, в СОКБ – 29,2% пациентов. Некоторые АМП применялись только в одном МЛПУ: кларитромицин, ампициллин, цефазолин – в КБСМП (4,3-6,5% случаев), цефотаксим – в СОКБ (37,5% случаев).

При характеристике режимов стартовой АБТ следует отметить, что в КБСМП преобладала комбинированная терапия (60,9% случаев). Наиболее распространенной являлась комбинация цефтриаксона с азитромицином (52,3% случаев), гораздо реже назначались ампициллин с азитромицином и цефтриаксон с кларитромицином (по 4,3% случаев соответственно). В качестве монотерапии чаще всего применялся цефтриаксон и моксифлоксацин, в единичных случаях – цефазолин и ампициллин. В СОКБ комбинация препаратов назначалась гораздо реже (12,5% случаев): по 1 пациенту получали цефотаксим с азитромицином, цефтриаксон с азитромицином и цефтриаксон с моксифлоксацином. Пребладающая монотерапия включала цефотаксим (29,2% случаев), цефтриксон (33,3% случаев), моксифлоксацин (25% случаев).

Следует отметить, что ступенчатая АБТ назначалась лишь 4/70 (5,7%) больным и ограничивалась двумя вариантами: моксифлоксацин парентерально с переходом на моксифлоксацин перорально (1 случай в СОКБ) и цефтриаксон парентерально с переходом на амоксициллин/клавуланат перорально (1 случай в СОКБ и 2 случая в КБСМП).

Наконец, при сравнении предпочтительных способов введения системных АМП в рутинной клинической практике обоих МЛПУ также были выявлены некоторые различия, несмотря на то, что 98,6% больных, госпитализированных в стационар, исходно получали АБ парентерально. Так, в КБСМП преобладал внутривенный путь введения (91,3% случаев), тогда как доля внутримышечного составила лишь 8,7%. При этом внутривенно болюсно АМП назначались 82,6% больным, а в виде инфузий – 8,7%. Пероральную терапию получали 69,6% пациентов. В СОКБ наиболее часто использовался внутримышечный способ введения препаратов (83,3% случаев), тогда как внутривенно АБ применялись в 12,5% случаев (болюсно – 8,3%, в виде инфузий – 4,2%). Пероральная АБТ назначалась 41,7% больных.

3.2. Результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования эффективности нового алгоритма диагностики внебольничной пневмонии у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью

Вторая часть исследования проводилась на базе терапевтического стационара МЛПУ КБСМП. Всего последовательно было включено 160 пациентов с предварительным диагнозом нетяжелой ВП и подтвержденной ХСН в анамнезе. Методом случайной рандомизации больные распределялись в 2 равные группы: группа 1, в которой дополнительно определялся С-РБ сыворотки крови с пороговым значением 28,5 мг/л, и группа 2, диагностический поиск в которой выполнялся с использованием рутинных методов. До момента оценки первичной конечной точки из каждой группы выбыло 4 человека по следующим причинам: выявление туберкулеза легких (2 случая), смерть от острого нарушения мозгового кровообращения (2 случая), смерть от тромбоэмболии легочной артерии (1 случай), выявление острого миокардита при исключении ВП (1 случай), выявление гнойного эпидурита (1 случай), отказ от дальнейшего участия в исследовании (1 случай). Таким образом, весь статистический анализ проводился на выборке, состоявшей из 152 больных, рандомизированных в 2 группы (по 76 человек в каждой).

3.2.1. Демографические, анамнестические и клинические характеристики пациентов

В исследование были включены соответствующие критериям включения/исключения взрослые пациенты в возрасте от 50 до 96 лет, из которых женщины составили 56,6% (N=86), мужчины – 43,4% (N=66). Демографические характеристики больных по группам отражены в таблице 35.

Полученные данные свидетельствуют о том, что рассматриваемые группы оказались сопоставимыми по гендернему признаку с некоторым преобладанием доли женщин в общей выборке. По показателю возраста статистически значимых различий между пациентами в зависимости от используемого диагностического алгоритма также выявлено не было.

Таблица 35

Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Группа 1 (N=76)	Группа 2 (N=76)	*p*
Пол, N (%)	Мужчины	37 (48,7)	29 (38,2)	>0,05
	Женщины	39 (51,3)	47 (61,8)	
Возраст, годы	Мужчины	64,0 (61,0; 75,0)	74,0 (62,0; 79,0)	–
	Женщины	76,0 (56,0; 91,0)	79,0 (74,0; 85,0)	–
	Вся выборка	75,5 (66,0; 81,0)	78,0 (70,5; 82,0)	>0,05

Обозначения: p – достоверность различий между группой 1 и группой 2

Установленная ретроспективно длительность анамнеза недостаточности кровообращения варьировалась в общей субпопуляции от 1 года до 17 лет. Более половины пациентов (84/152 (55,3%)) отмечали как минимум один эпизод декомпенсации ХСН в текущем году, у 49/152 (32,2%) больных регистрировались 2-3 подобных эпизода.

В зависимости от толерантности к физической нагрузке в соответствии с функциональной классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации все больные были распределены по ФК ХСН следующим образом: II ФК – 87/152 (57,2%), III ФК – 47/152 (30,9%), IV ФК – 18/152 (11,8%).

Продолжительность симптомов ВП/ИДП от начала заболевания до момента госпитализации в стационар варьировалась от 2 до 18 суток. При этом рассматриваемый эпизод ВП оказался повторным для 58/152 (38,2%) включенных в исследование, у 20/152 (13,2%) регистрировалось более 1 случая заболевания в предшествующем году.

Удельный вес курильщиков составил 15,8% (24/152), ранее куривших – 13,8% (21/152), никогда не куривших – 70,4% (107/152).

ИМТ в общей выборке колебался в пределах от 18 до 57, в то время как избыточная масса тела и ожирение (ИМТ >25) выявлялись у большей части больных – 87/152 (57,2%).

Основные данные анамнеза жизни, а также двух основных заболеваний (ВП/ИДП и ХСН) в сравнении для пациентов обеих групп представлены в таблице 36.

Таблица 36

Анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Группа 1 (N=76)	Группа 2 (N=76)	*p*
Продолжительность симптомов ВП/ИДП, сутки		7,0 (4,0; 10,5)	8,0 (4,5; 11,0)	>0,05
Наличие других эпизодов ВП в течение последнего года, N (%)	Да	30 (39,5)	28 (36,8)	>0,05
	Нет	45 (59,2)	48 (63,2)	
	Нет данных	1 (1,3)	0 (0)	
Количество эпизодов ВП в течение последнего года, N		0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	>0,05
Длительность анамнеза ХСН, месяцы		77,5 (40,0; 95,5)	69,0 (37,0; 90,5)	>0,05
Количество эпизодов декомпенсации ХСН в течение последнего года, N		0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	>0,05
ФК ХСН, N (%)	II	49 (64,5)	38 (50,0)	>0,05
	III	19 (25,0)	28 (36,8)	>0,05
	IV	8 (10,5)	10 (13,2)	>0,05
Статус курения, N (%)	Курящий	12 (15,8)	12 (15,8)	>0,05
	В прошлом	15 (19,7)	6 (7,9)	
	Никогда	49 (64,5)	58 (76,3)	
Индекс курящего человека, пачка-годы		45,0 (35,0; 56,0)	45,0 (40,0; 52,0)	>0,05
ИМТ		25,5 (24,0; 31,0)	27,0 (24,0; 31,0)	>0,05

Обозначения: те же

Сопутствующие заболевания были выявлены у всех пациентов исследуемых групп. При расспросе больных отмечалось наличие в анамнезе следующих клинически и прогностически значимых патологий: ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, цереброваскулярные, онкологические заболевания, анемия, заболевания почек, ХОБЛ, бронхиальная астма. Кроме того, фиксировались некоторые другие нозологии, находящиеся в фазе обострения или неполной компенсации и способные в известной степени повлиять на течение и исход ВП и ХСН.

Удельный вес различной коморбидной патологии у больных обеих групп отражен в таблице 37.

Таблица 37

Выявляемость различных сопутствующих заболеваний

Заболевания	Группа 1 (N=76)	Группа 2 (N=76)	*p*
Ожирение, N (%)	24 (31,6)	26 (34,2)	>0,05
Сахарный диабет, N (%)	22 (29,0)	29 (38,2)	>0,05
Анемия, N (%)	26 (34,2)	22 (29,0)	>0,05
Гипертоническая болезнь, N (%)	69 (90,8)	70 (92,1)	>0,05
Онкологические заболевания, N (%)	5 (6,6)	3 (4,0)	>0,05
Цереброваскулярные заболевания, N (%)	49 (64,5)	53 (69,7)	>0,05
Заболевания почек, N (%)	15 (16,7)	13 (17,1)	>0,05
ХОБЛ, N (%)	7 (9,2)	5 (6,6)	>0,05
Бронхиальная астма, N (%)	13 (17,1)	17 (22,4)	>0,05
Другие заболевания, N (%)	8 (10,5)	7 (9,2)	>0,05

Обозначения: те же

К категории других клинически значимых на момент включения в исследование заболеваний относились: болезнь Паркинсона, язвенная болезнь с локализацией язвы в желудке и 12-перстной кишке, подагра, невирусный гепатит, аутоиммунная тромбоцитопения, тиреоидит.

Данные, представленные в таблицах 35 и 36, также свидетельствуют об отсутствии в обеих группах достоверных различий по всем исходным анамнестическим показателям, способным в той или иной степени влиять на развитие и течение ВП и декомпенсации ХСН, а также характеризующих преморбидный фон и конституционально-функциональный статус пациентов.

При определении ранга диагноза ВП по 4-уровневой шкале Ликерта на Визите1 он оценивался как «возможный» и «вероятный» в 54 (71%) и 22 (29%) случаях для группы 1, в 57 (75%) и 19 (25%) случаях для группы 2 соответственно. При этом полученные различия также оказались недостоверными (p>0,05).

Таблица 38 отражает частоту выявления ведущих жалоб и результаты физического исследования пациентов.

Таблица 38

Жалобы и результаты физического исследования пациентов на Визите1

Характеристика		Группа 1 (N=76)	Группа 2 (N=76)	*p*
Появление / усиление одышки, N (%)		76 (100)	73 (96,1)	>0,05
Появление / усиление кашля, N (%)		64 (84,2)	54 (71,1)	>0,05
Наличие мокроты, N (%)		37 (48,7)	27 (35,5)	>0,05
Характер мокроты, N (%)	Слизистая	18 (48,6)	9 (33,3)	–
	Слизисто-гнойная	19 (51,4)	18 (66,7)	–
Повышение температуры тела, N (%)		41 (54,7)	32 (42,7)	>0,05
Укорочение перкуторного звука, N (%)		33 (43,4)	33 (43,4)	>0,05
Влажные хрипы/крепитация, N (%)		51 (67,1)	47 (61,8)	>0,05
Сухие хрипы, N (%)		19 (25,0)	21 (27,6)	>0,05
Наличие отёков, N (%)		41 (54,0)	51 (67,1)	>0,05
Распространённость отёков, N (%)	Только стопы	9 (22,0)	8 (15,7)	–
	Стопы и голени	28 (68,3)	35 (68,6)	–
	Анасарка	4 (9,7)	8 (15,7)	–

Обозначения: те же

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что основные респираторные (одышка, кашель) и нереспираторные (отеки, повышение температуры тела) жалобы выявлялись в обеих группах с одинаковой частотой. Аналогичные результаты были получены и при проведении физического исследования (перкуссии, аускультации легких). При итоговой оценке клинического статуса пациентов на момент включения в исследование декомпенсация ХСН отмечалась у 76 (100%) и 74 (97,4%) больных в группе 1 и группе 2 соответственно (p>0,05).

В таблице 39 в режиме сравнения для обеих групп показаны исходные значения основных показателей жизнедеятельности: АД, ЧСС, ЧДД, SpO_2, температуры тела.

Таблица 39

Показатели жизнедеятельности пациентов на Визите1

Показатель	Группа 1 (N=76)	Группа 2 (N=76)	*p*
САД справа, мм рт.ст.	130,0 (127,5; 150,0)	140,0 (130,0; 150,0)	>0,05
САД слева, мм рт.ст.	130,0 (127,5; 150,0)	140,0 (130,0; 150,0)	>0,05
ДАД справа, мм рт.ст.	85,0 (80,0; 90,0)	90,0 (80,0; 90,0)	>0,05
ДАД слева, мм рт.ст.	85,0 (80,0; 90,0)	90,0 (80,0; 90,0)	>0,05
ЧСС, в минуту	88,0 (81,0; 96,0)	92,0 (80,5; 100,0)	>0,05
ЧДД, в минуту	20,0 (20,0; 22,0)	20,0 (20,0; 22,0)	>0,05
SpO_2, %	95,0 (93,5; 96,0)	96,0 (93,0; 97,0)	>0,05
Температура тела, ºС	36,8 (36,5; 37,5)	36,7 (36,5; 37,4)	>0,05

Обозначения: *p* – достоверность различий между группой 1 и группой 2;
мм рт. ст. – миллиметры ртутного столба

Таким образом, по всем рассматриваемым показателям жизнедеятельности не было выявлено статистически значимых различий в изучаемых когортах больных.

Подытоживая результаты, представленные выше, следует отметить, что группа пациентов с дополнительным включением в диагностический поиск при

ВП/ИДП определения С-РБ и группа больных с использованием рутинного алгоритма верификации заболевания оказались полностью сопоставимыми по всем исходным демографическим, анамнестическим и клиническим характеристикам.

Для оценки динамики состояния пациентов (по жалобам, результатам физического исследования) по всем категориям использовались аналогичные первому этапу исследования градации: разрешение, улучшение, ухудшение, без изменений, новый симптом. Клинический ответ на проводимое лечение регистрировался в каждой группе дважды: на Визите2 (ранняя клиническая эффективность) и на Визите3 (исход заболевания). Вследствие смерти от ВП одного из больных, рандомизированных в группу 1, до запланированного Визита3, у него проводилась оценка только первичной конечной точки.

На рис. 31 представлены исходы одышки у пациентов обеих групп.

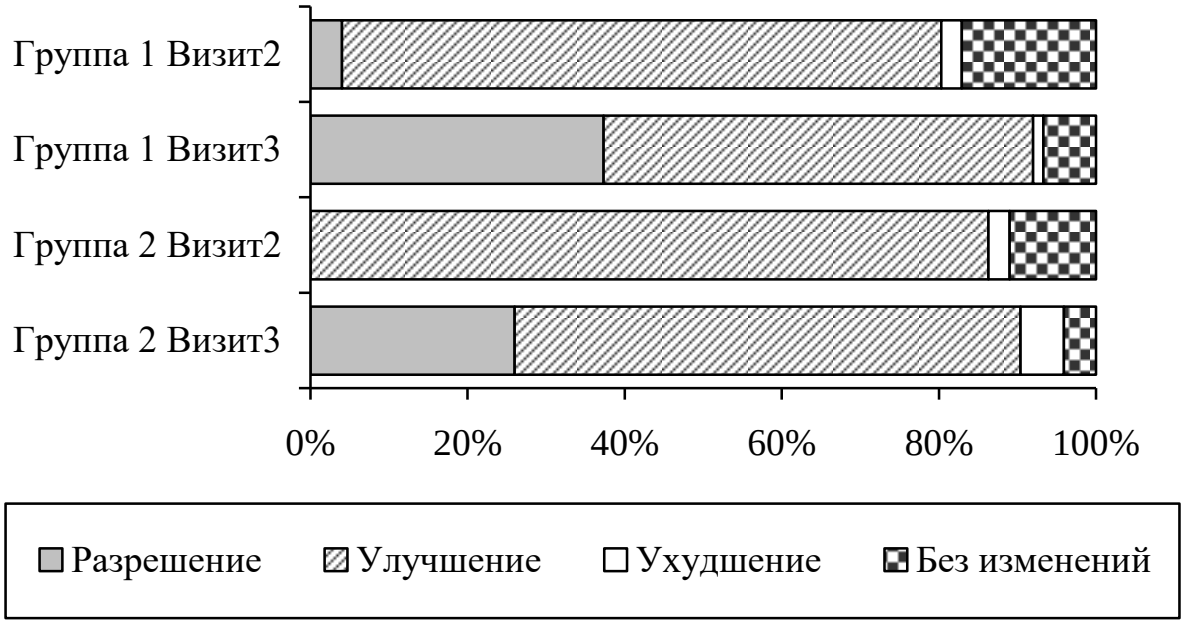

Рис. 31. Динамика одышки на Визите2 и Визите3 (% случаев)

Примечание: динамика симптома оценивалась по сравнению с Визитом1 для больных, у которых он исходно выявлялся

Динамика данного симптома в группе 1 на Визите2 (N=76) и Визите3 (N=75) составила: разрешение – 4% и 37,3%, улучшение – 76,3% и 54,7%, ухудшение – 2,6% и 1,3%, без изменений – 17,1% и 6,7% соответственно. В

группе 2 на Визите2 (N=73) и Визите3 (N=73) отмечалось: разрешение – 0% и 26%, улучшение – 86,3% и 64,4%, ухудшение – 2,7% и 5,5%, без изменений – 11% и 4,1% соответственно.

На рис. 32 продемонстрированы исходы кашля в группе 1 и 2.

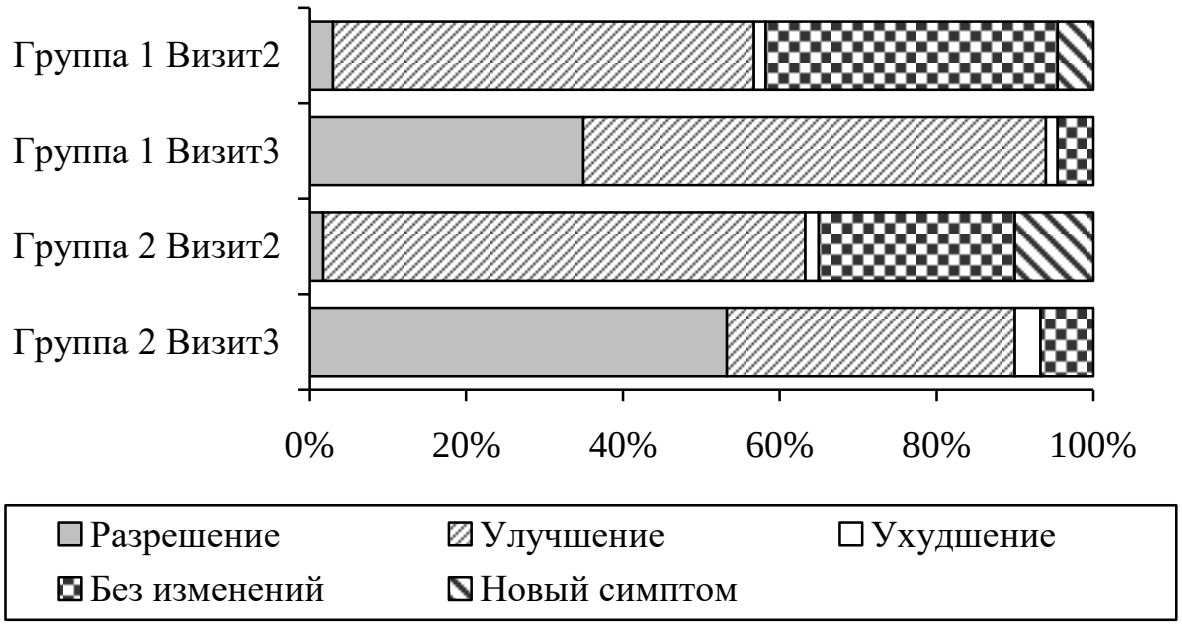

Рис. 32. Динамика кашля на Визите2 и Визите3 (% случаев)

Примечание: то же

В группе 1 разрешение кашля на Визите2 (N=67) и Визите3 (N=66) регистрировалось в 3% и 34,9%, улучшение – в 53,7% и 59,1%, ухудшение – в 1,5% и 1,5%, отсутствие изменений – в 37,3% и 4,5%, появление в качестве нового симптома – в 4,5% и 0% случаев соответственно. Аналогичные исходы данной жалобы для Визита2 (N=60) и Визита3 (N=60) в группе 2 включали: разрешение – 1,7% и 53,3%, улучшение – 61,6% и 36,7%, ухудшение – 1,7% и 3,3%, без изменений – 25% и 6,7%, новый симптом – 10% и 0% случаев соответственно.

Изменения интенсивности экспекторации мокроты на фоне лечения у пациентов обеих групп отражены на рис. 33.

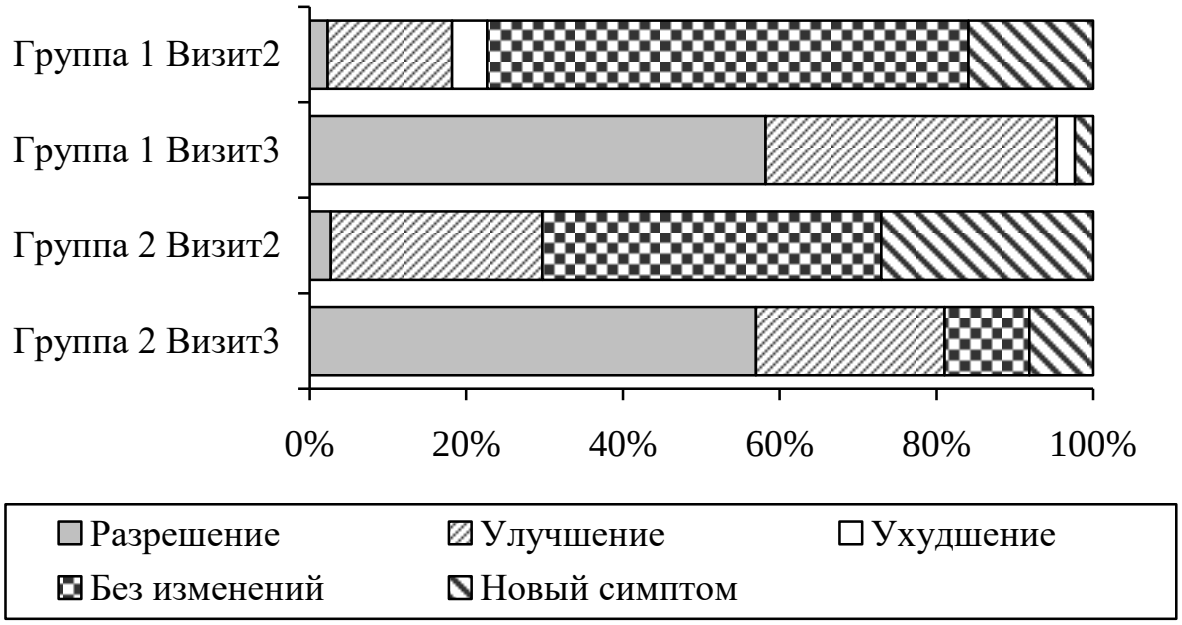

Рис. 33. Динамика экспекторации мокроты на Визите2 и Визите3 (% случаев)
Примечание: то же

Данные диаграммы отражали следующие изменения экспекторации мокроты в группе 1 на Визите2 (N=44) и Визите3 (N=43): разрешение – 2,3% и 58,2%, улучшение – 15,9% и 37,2%, ухудшение – 4,5% и 2,3%, без изменений – 61,4% и 0%, новый симптом – 15,9% и 2,3% случаев соответственно. Для группы 2 динамика симптома на Визите2 (N=37) и Визите3 (N=37) характеризовалась следующим образом: разрешение – 2,7% и 56,8%, улучшение – 27% и 24,3%, без изменений – 43,3% и 10,8%, новый симптом – 27% и 8,1% случаев соответственно.

При анализе изменений характера мокроты было выявлено, что у подавляющего большинства больных с наличием продуктивного кашля на Визите1 отмечалась положительная динамика данного симптома к Визиту3: начала превалировать секреция слизистого и менее вязкого отделяемого. К моменту оценки первичной конечной точки исследования лишь у одного больного из группы 1 и у двух больных из группы 2 на фоне проводимой терапии появился или стал преобладать гнойный и/или геморрагический компонент мокроты.

При оценке динамики такой жалобы как повышение температуры тела были получены результаты, представленные на рис. 34.

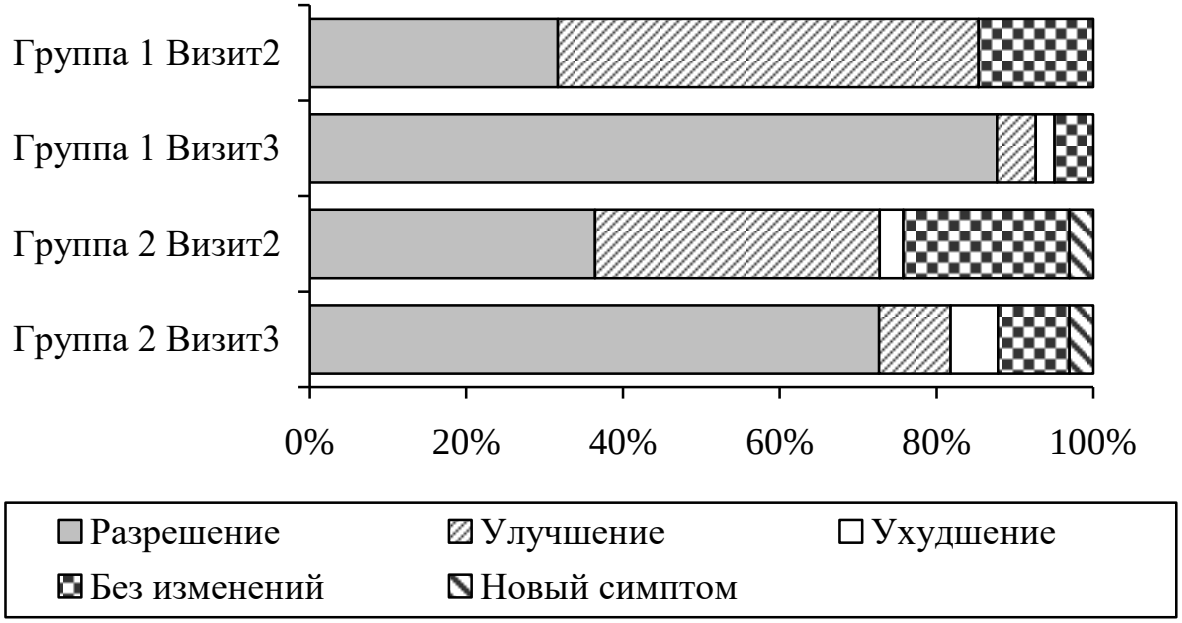

Рис. 34. Динамика повышения температуры тела на Визите2 и Визите3 (% случаев)

Примечание: то же

В группе 1 разрешение данного симптома (снижение температуры тела до физиологических значений) отмечалось в 31,7% и 87,8%, улучшение – в 53,7% и 4,9%, ухудшение – в 0% и 2,4%, отсутствие изменений – 14,6% и 4,9% на Визите2 (N=41) и Визите3 (N=41) соответственно. В группе 2 аналогичная динамика расценивалась как разрешение – в 36,4% и 72,7%, улучшение – в 36,4% и 9,1%, ухудшение – в 3% и 6,1%, без изменений – в 21,2% и 9,1%, новый симптом – в 3% и 3% случаев для Визита2 (N=33) и Визита3 (N=33) соответственно.

Изменения перкуторной картины легких на фоне лечения продемонстрированы на рис. 35.

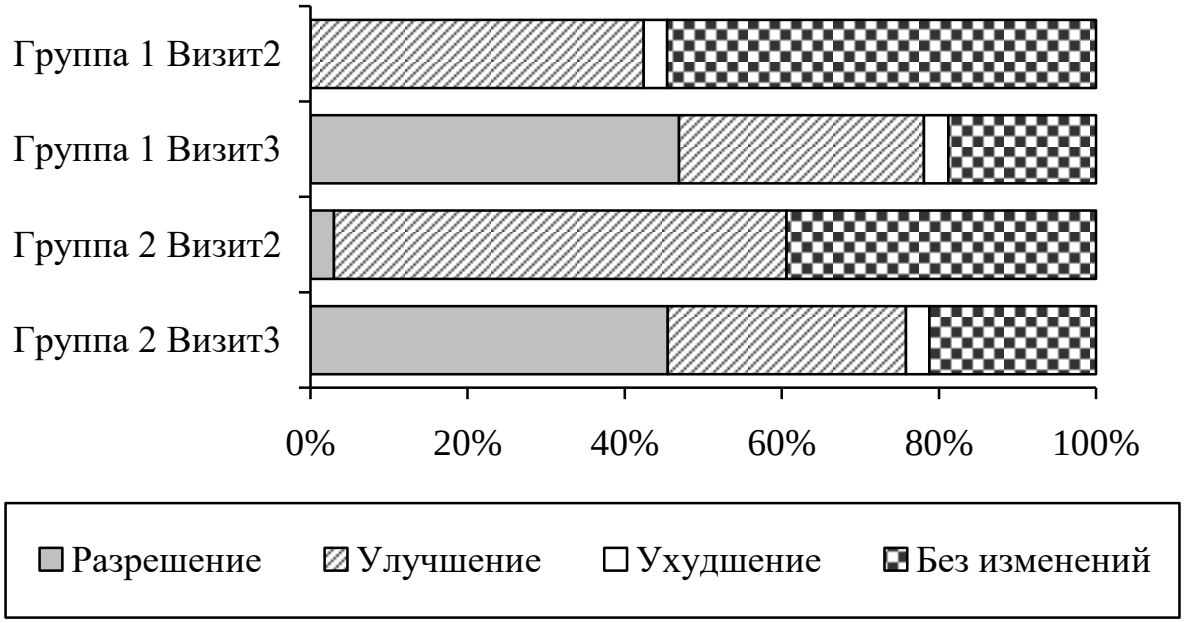

Рис. 35. Динамика результатов перкуссии легких на Визите2 и Визите3 (% случаев)

Примечание: то же

В группе 1 разрешение симптома в виде нормализации перкуторной картины регистрировалось на Визите2 (N=33) и Визите3 (N=32) в 0% и 46,9%, ее улучшение – в 42,4% и 31,2%, ее ухудшение – в 3% и 3,1%, отсутствие изменений (сохранение патологического перкуторного звука) – в 54,6% и 18,8%, соответственно. В группе 2 те же градации признака характеризовались как: разрешение – в 3% и 45,5%, улучшение – в 57,6% и 30,3%, ухудшение – в 0% и 3%, без изменений – в 39,4% и 21,2% для Визита2 (N=33) и Визита3 (N=33) соответственно.

На рис. 36 представлена динамика крепитации/влажных хрипов, выявленных при аускультации.

В группе 1 на Визите2 (N=52) и Визите3 (N=51) отмечались следующие исходы рассматриваемого симптома: разрешение – 0% и 52,9%, улучшение – 44,2% и 41,2%, ухудшение – в 3,9% и 2%, без изменений – в 50% и 3,9%, новый симптом – 1,9% и 0% случаев соответственно. Аналогичные показатели продемонстрировали сходную динамику для Визита2 (N=49) и Визита3 (N=49) в группе 2: разрешение – 2,1% и 46,9%, улучшение – 40,8% и 28,6%, ухудшение

– 6,1% и 6,1%, без изменений – 46,9% и 18,4%, новый симптом – 4,1% и 0% случаев соответственно.

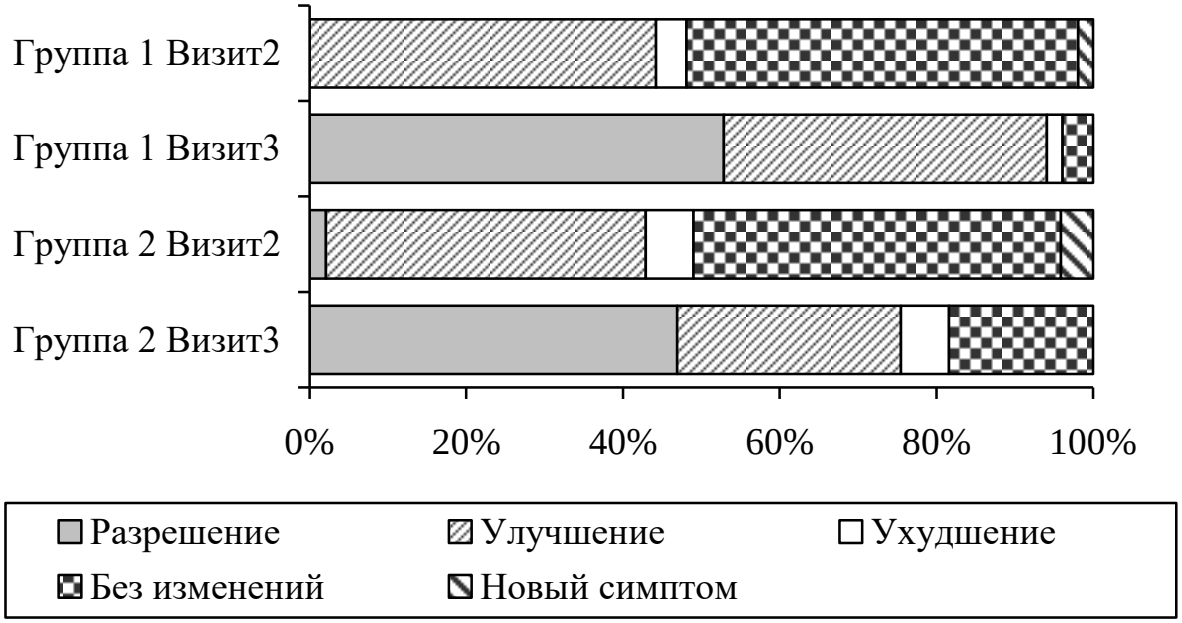

Рис. 36. Динамика феноменов крепитации/влажных хрипов при аускультации легких на Визите2 и Визите3 (% случаев)

Примечание: то же

Результаты оценки сухих хрипов на фоне лечения показаны на рис. 37.

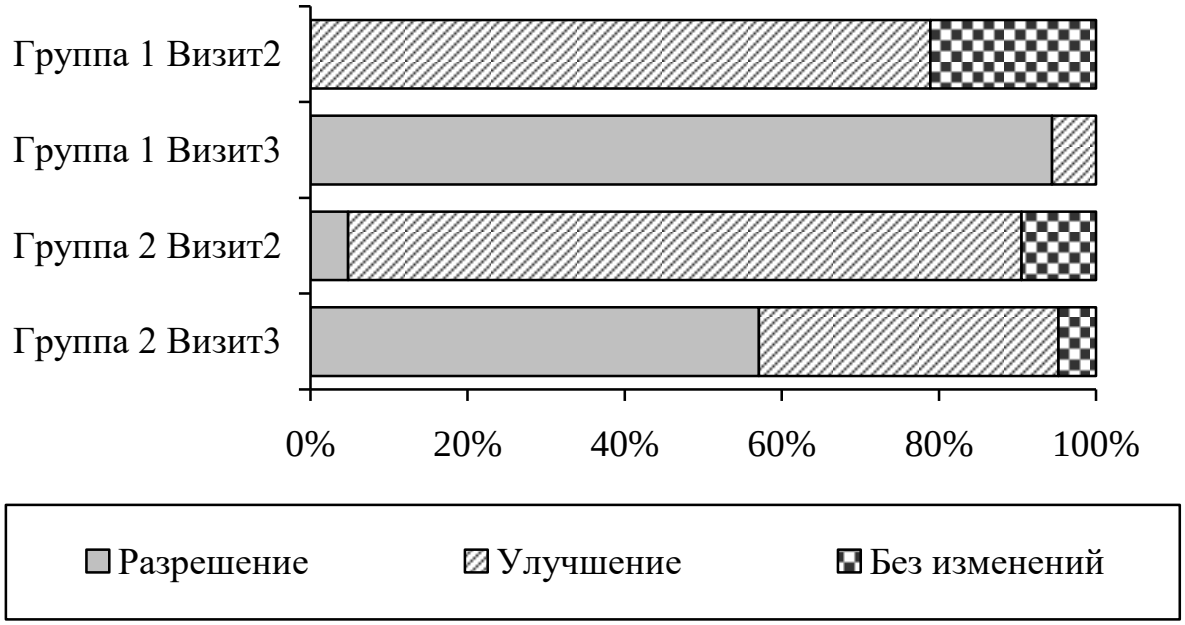

Рис. 37. Динамика феномена сухих хрипов при аускультации легких на Визите2 и Визите3 (% случаев)

Примечание: то же

Диаграмма отражает следующие градации исхода сухих хрипов в группе 1 на Визите2 (N=19) и Визите3 (N=18): разрешение – 0% и 94,4%, улучшение – 78,9% и 5,6%, без изменений – 21,1% и 0% случаев соответственно. В группе 2 динамика данного аускультативного феномена расценивалась как разрешение – в 4,8% и 57,1%, улучшение – в 85,7% и 38,1%, без изменений – в 9,5% и 4,8% случаев для Визита2 (N=21) и Визита3 (N=21) соответственно.

При оценке периферических отеков отмечалось их наличие, выраженность и распространенность.

На рис. 38 показана динамика проявлений отечного синдрома.

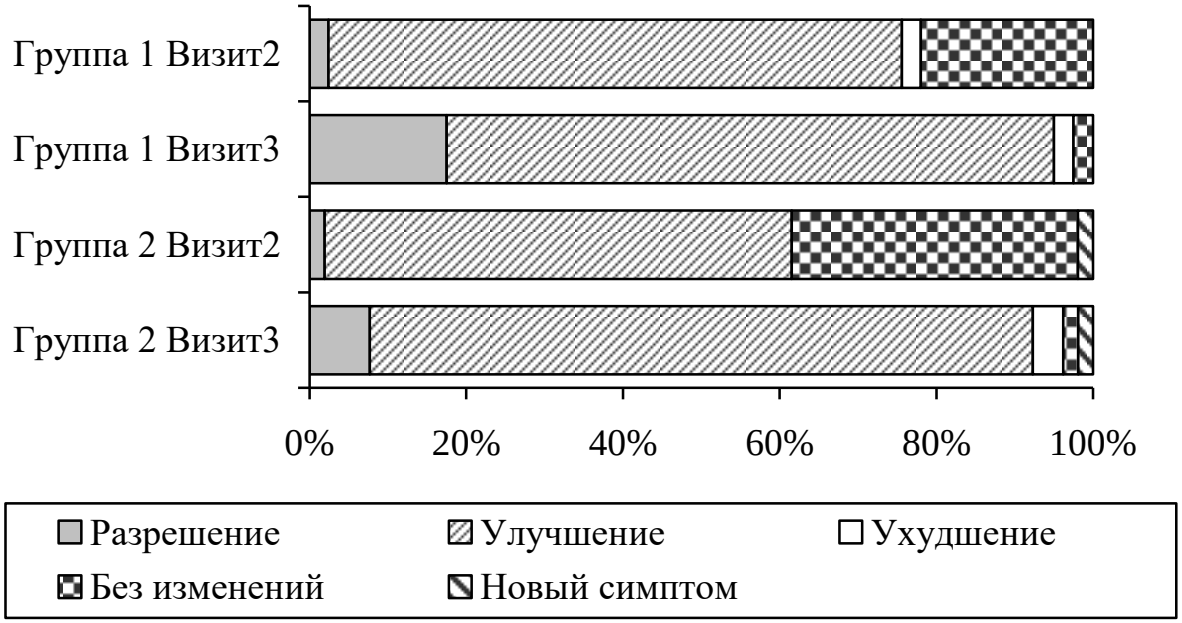

Рис. 38. Динамика периферических отеков на Визите2 и Визите3 (% случаев)

Примечание: то же

В группе 1 на Визите2 (N=41) и Визите3 (N=40) разрешение (исчезновение) отеков отмечалось в 2,4% и 17,5%, улучшение (уменьшение) – в 73,2% и 77,5%, ухудшение (нарастание) – в 2,4% и 2,5%, отсутствие изменений – в 22% и 2,5% случаев соответственно. В группе 2 аналогичные изменения рассматриваемого признака регистрировались на Визите2 (N=52) и Визите3 (N=52) со следующей частотой: разрешение – 1,9% и 7,7%, улучшение – 59,7%

и 84,6%, ухудшение – 0% и 3,9%, без изменений – 36,5% и 1,9%, новый симптом – в 1,9% и 1,9% случаев соответственно.

Изменения в локализации периферических отеков отражены на рис. 39.

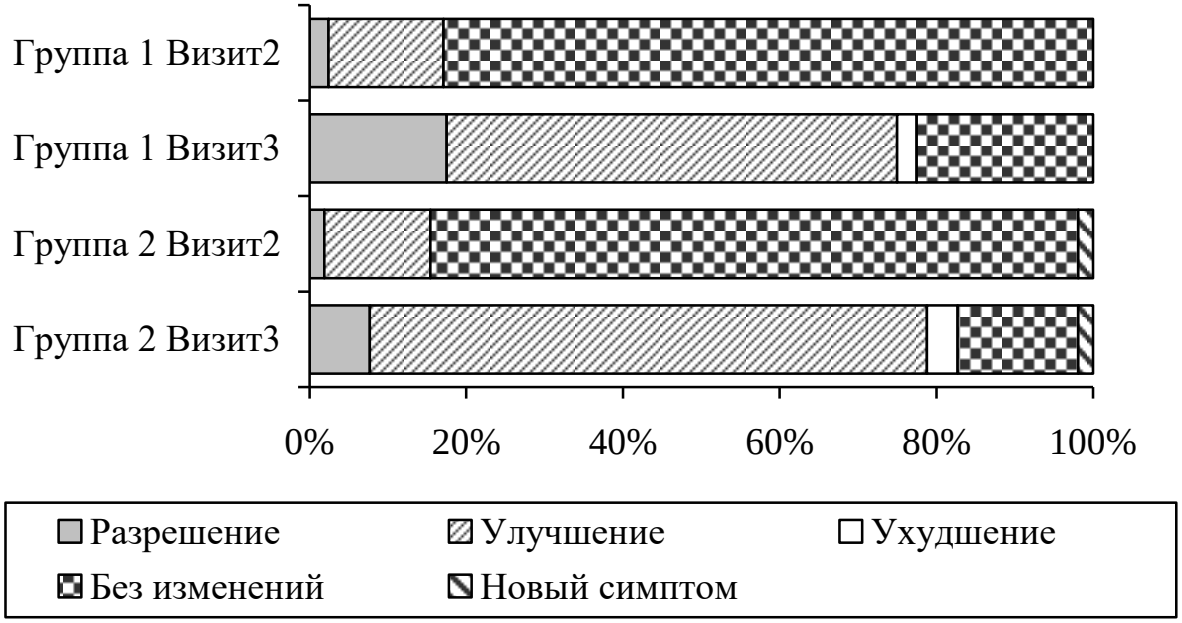

Рис. 39. Динамика периферических отеков по локализации на Визите2 и Визите3 (% случаев)

Примечание: то же

Диаграмма свидетельствует о том, что в группе 1 на Визите2 (N=41) и Визите3 (N=40) с учетом локализации разрешение отеков наблюдалось в 2,4% и 17,5%, улучшение – в 14,7% и 57,5%, ухудшение – в 0% и 2,5%, отсутствие изменений – в 82,9% и 22,5% соответственно. В группе 2 те же градации исходов данного признака расценивались как разрешение – в 1,9% и 7,7%, улучшение – в 13,5% и 7,1%, ухудшение – в 0% и 3,9%, без изменений – в 82,7% и 15,4%, как новый симптом – в 1,9% и 1,9% случаев для Визита2 (N=52) и Визита3 (N=52) соответственно.

Динамика основных показателей жизнедеятельности от Визита1 до Визита3 в группе больных с дополнительным включением в диагностический поиск при возможной ВП определения С-РБ сыворотки крови представлена в таблице 40.

Таблица 40

Динамика показателей жизнедеятельности в группе 1 между Визитом1, Визитом2 и Визитом3

Показатель	Визит1 (N=76)	Визит2 (N=76)	Визит3 (N=75)	*p*
САД справа, мм рт. ст.	130,0 (127,5; 150,0)	130,0 (125,0; 140,0)	130,0 (125,0; 135,0)	0,0002
САД слева, мм рт. ст.	130,0 (127,5; 150,0)	130,0 (125,0; 140,0)	130,0 (125,0; 135,0)	<0,0001
ДАД справа, мм рт. ст.	85,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 87,5)	80,0 (80,0; 85,0)	<0,0001
ДАД слева, мм рт. ст.	85,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 85,0)	80,0 (80,0; 82,5)	<0,0001
ЧСС, в минуту	88,0 (81,0; 96,0)	84,0 (76,0; 96,0)	80,0 (72,0; 88,0)	<0,0001
ЧДД, в минуту	20,0 (20,0; 22,0)	20,0 (18,0; 22,0)	19,0 (18,0; 20,0)	<0,0001
SpO_2, %	95,0 (93,5; 96,0)	96,0 (94,0; 98,0)	97,0 (96,0; 98,0)	<0,0001
Температура тела, °С	36,8 (36,5; 37,5)	36,7 (36,4; 37,1)	36,5 (36,4; 36,6)	<0,0001

Обозначения: *p* – достоверность общей динамики показателя;
мм рт. ст. – миллиметры ртутного столба

Аналогичные данные для когорты пациентов, обследование которых осуществлялось в соответствии со стандартами рутинной клинической практики, отражены в таблице 41.

Полученные результаты указывают на статистически значимую положительную динамику большинства показателей жизнедеятельности как при оценке ранней клинической эффективности (Визит2), так и при анлизе исходов заболевания (Визит3).

Таблица 41

Динамика показателей жизнедеятельности в группе 2 между Визитом1, Визитом2 и Визитом3

Показатель	Визит1 (N=76)	Визит2 (N=76)	Визит3 (N=76)	*p*
САД справа, мм рт. ст.	140,0 (130,0; 150,0)	135,0 (130,0; 140,0)	130,0 (125,0; 135,0)	<0,0001
САД слева, мм рт. ст.	140,0 (130,0; 150,0)	135,0 (130,0; 140,0)	130,0 (125,0; 135,0)	<0,0001
ДАД справа, мм рт. ст.	90,0 (80,0; 90,0)	82,5 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 82,5)	<0,0001
ДАД слева, мм рт. ст.	90,0 (80,0; 90,0)	82,5 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 82,5)	<0,0001
ЧСС, в минуту	92,0 (80,5; 100,0)	84,0 (72,0; 100,0)	80,0 (72,0; 97,0)	<0,0001
ЧДД, в минуту	20,0 (20,0; 22,0)	20,0 (18,0; 20,0)	20,0 (18,0; 22,0)	<0,0001
SpO_2, %	96,0 (93,0; 97,0)	97,0 (94,0; 98,0)	97,0 (96,0; 98,0)	<0,0001
Температура тела, °С	36,7 (36,5; 37,4)	36,5 (36,4; 36,8)	36,5 (36,4; 36,7)	>0,05

Обозначения: те же

В обеих группах отмечалась нормализация всех исходно повышенных гемодинамических параметров (САД и ДАД, ЧСС) и респираторных нарушений (снижение ЧДД, повышение сатурации крови кислородом). Динамика температуры тела в обеих группах клинического значения не имеет, так как исходный уровень данного показателя соответствовал референсному интервалу.

При межгрупповых сравнениях на каждом последующем визите различия оказались статистически недостоверными для всех рассматриваемых показателей жизнедеятельности.

При оценке жалоб, клинических симптомов и основных показателей жизнедеятельности на фоне стандартной терапии в условиях стационара для обеих исследуемых групп была выявлена положительная динамика всех рассматриваемых параметров. У большинства пациентов регистрировалось разрешение или улучшение изучаемых показателей, наиболее выраженное при сравнении Визита1 с Визитом3.

3.2.2. Рентгенологическое исследование пациентов

РГ ОГК в одной (прямой) или двух (прямой и боковой) проекциях выполнялась рутинно на Визите1 всем пациентам, включенным в исследование. Результаты верификации рентгенологического диагноза ВП в обеих группах представлены на рис. 40.

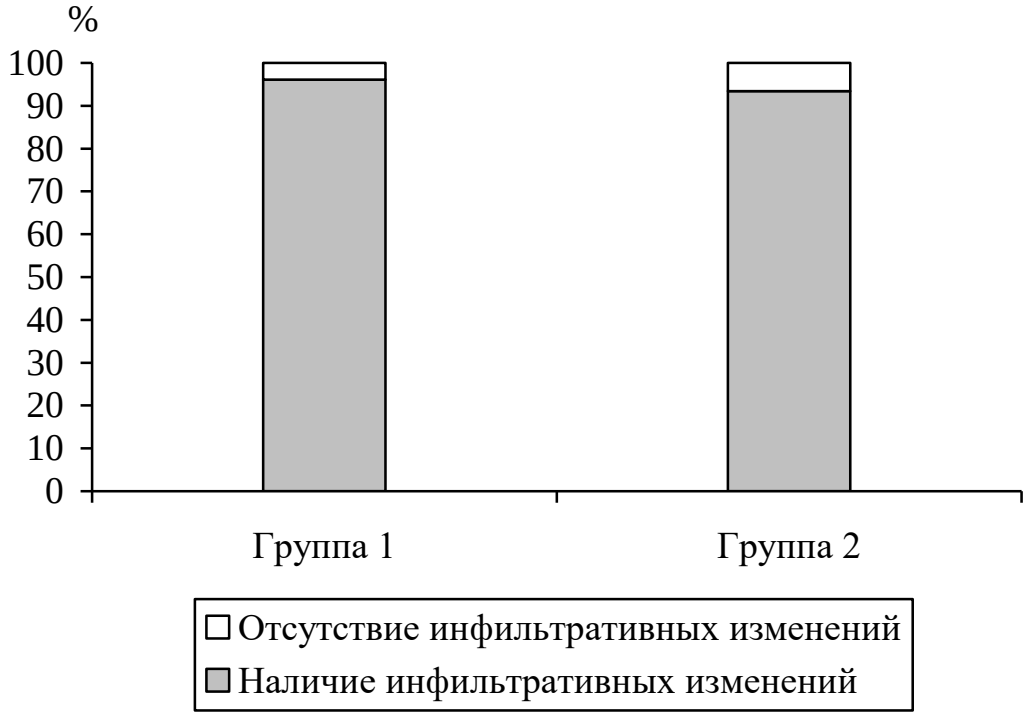

Рис. 40. Результаты верификации рентгенологического диагноза ВП (% случаев)

Рентгенологически ВП была подтверждена в 73/76 (96,1%) и в 71/76 (93,4%) случаев в группе 1 и группе 2 соответственно (p>0,05). У остальных

пациентов при отсутствии явных инфильтративных изменений на рентгенограмме ОГК предварительный диагноз заболевания основывался на клинико-лабораторных критериях, и пневмония расценивалась как рентгеннегативная. При оценке пневмонической инфильтрации преобладал ее альвеолярный тип: 44/73 (60,3%) случаев и 36/71 (50,7%) случаев для группы 1 и группы 2 соответственно. Интерстициальный вариант выявлялся у 29/73 (39,7%) пациентов и 34/71 (47,9%) пациентов соответственно. Наконец, сочетание обоих типов регистрировалось только у одного больного (1/71 (1,4%)) из группы 2.

Локализация исходных инфильтративных изменений у больных группы 1 показана на рис. 41.

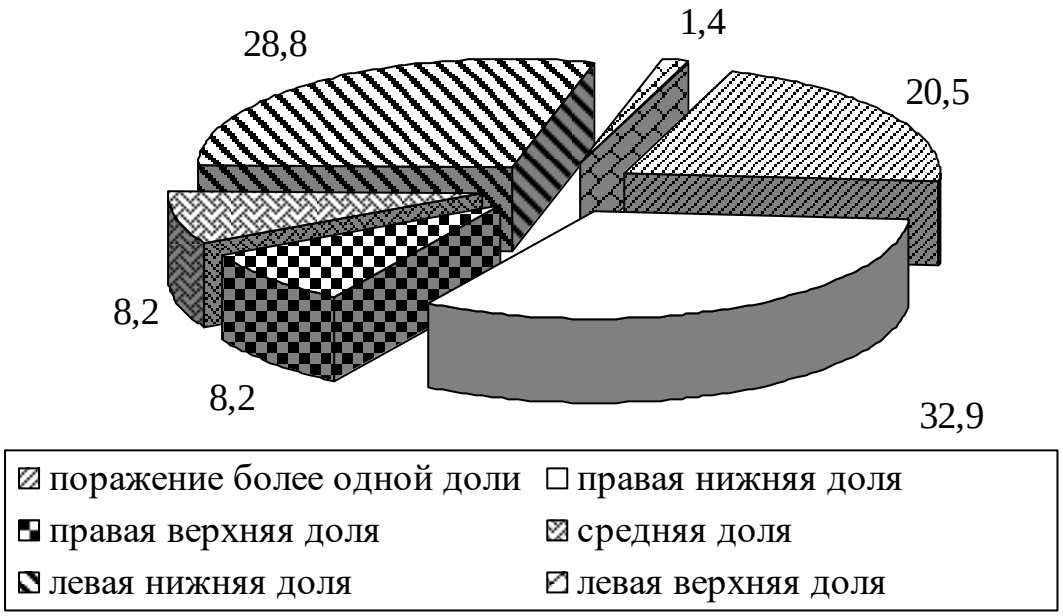

Рис. 41. Локализация исходной пневмонической инфильтрации у пациентов группы 1 (% случаев, N=73)

Согласно данным диаграммы, в группе 1 преобладало поражение одной доли (58/73 (79,5% случаев)), при этом правосторонняя пневмония регистрировалась несколько чаще (36/58 (62,1%) случаев), чем левосторонняя (22/58 (37,9%) случаев).

Аналогичные соотношения для группы 2 отражены на рис. 42.

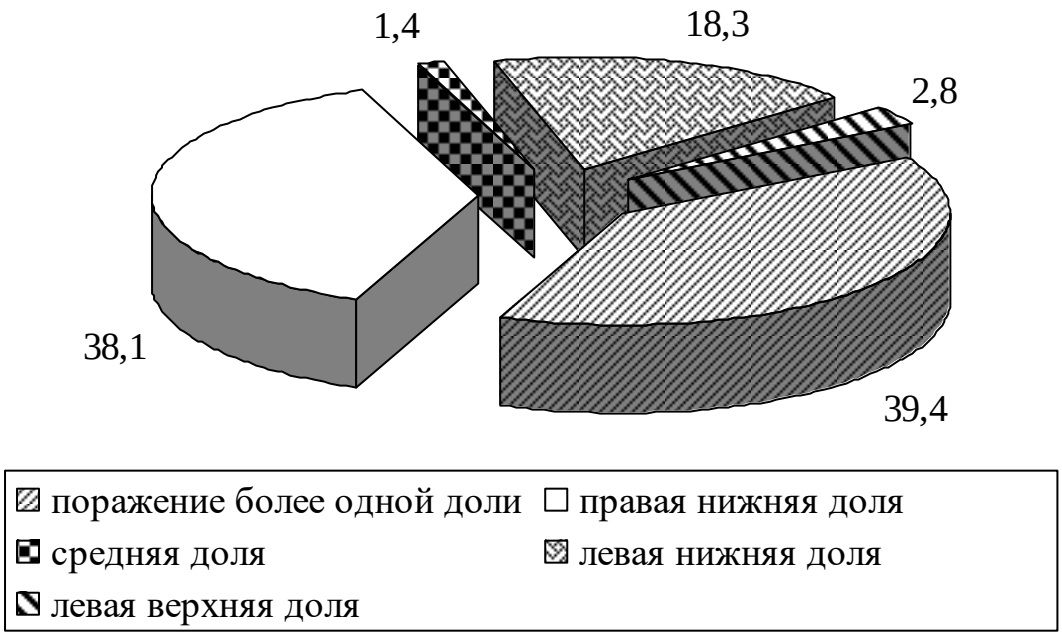

Рис. 42. Локализация исходной пневмонической инфильтрации у пациентов группы 2 (% случаев, N=71)

Полученные результаты также указывают на превалирование в данной выборке монолобарной локализации инфильтративных изменений (43/71 (60,1%) случаев). Наряду с этим изолированное правостороннее поражение легочной паренхимы тоже наблюдалось несколько чаще, чем изолированное левостороннее: 28/43 (65,1%) и 15/43 (34,4%) случаев соответственно.

Плевральный выпот при РГ ОГК регистрировался у 17/76 (22,4%) пациентов в группе 1 и у 19/76 (25%) больных в группе 2 (p>0,05). Двусторонний экссудат/транссудат выявлялся в 4/17 (23,5%) и в 9/19 (47,7%) случаях, правосторонний – в 9/17 (53%) и 7/19 (36,8%) случаях, левосторонний – в 4/17 (23,5%) и в 3/19 (15,8%) случаях в группе 1 и группе 2 соответственно.

Наряду с описанными выше патологическими изменениями, у 20/76 (26,3%) больных группы 1 и у 25/76 (32,9%) пациентов группы 2 (p>0,05) на Визите1 выявлялись другие рентгенологические симптомы, клинически значимые для исследуемой субпопуляции: кардиогенный «застой» в легких, массивные плевродиафрагмальные спайки.

Таким образом, анализ исходных рентгенологических характеристик обеих когорт больных не продемонстрировал каких-либо значимых различий.

Для оценки динамики рентгенологической картины на фоне соответствующей терапии РГ ОГК проводилась повторно на 12-14 день. Исходы заболевания в соответствии с результатами данного исследования, выполненного на Визите3, показаны на рис. 43.

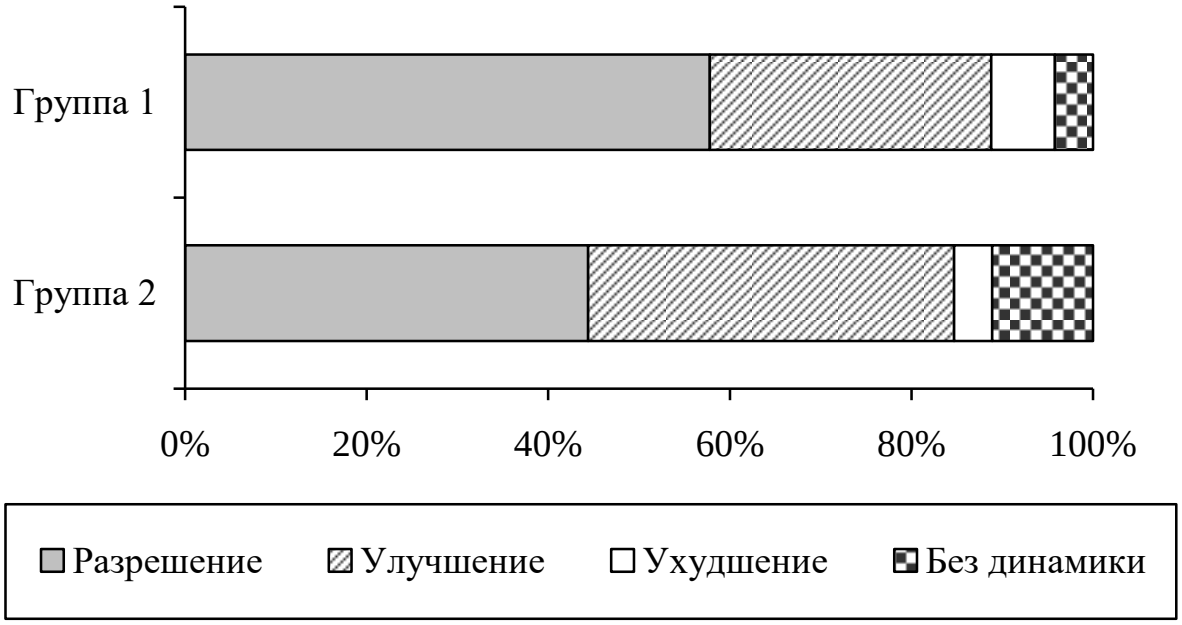

Рис. 43. Рентгенологические исходы на Визите3 по сравнению с Визитом1

Согласно представленным результатам, разрешение инфильтративных изменений отмечалось в 32/72 (44,4%) и в 41/71 (57,8%) случаев, улучшение – в 29/72 (40,3%) и в 22/71 (31%) случаев, ухудшение – в 3/72 (4,2%) и в 5/71 (7%) случаев, отсутствие динамики – в 8/72 (11,1%) и в 3/71 (4,2%) случаев в группе 1 и группе 2 соответственно. Уменьшение первоначального объема выборки с 73 до 72 было обусловлено одним случаем летального исхода в группе 1, наступившим до Визита3. Кроме того, в группе 2 у 1 пациента в динамике появились неспецифические очаговые воспалительные изменения, а еще у 1 течение ВП осложнилось развитием абсцесса нижней доли справа.

При отсутствии ранней клинической эффективности с целью повторной оценки состояния паренхимы легких у ряда больных РГ ОГК выполнялась дополнительно на Визите2. При этом в группе 1 (N=7) и группе 2 (N=4)

отрицательная рентгендинамика выявлялась в 1 и 2 случаях, а ее отсутствие – в 6 и 2 случаях соответственно.

При сохранении на Визите3 исходной рентгенологической картины (без ухудшения) на фоне положительной клинико-лабораторной динамики после лечения у отдельных больных, которые смогли явиться на очный Визит4 (2 из группы 1 и 1 из группы 2), проводилось повторное рентгенографическое исследование ОГК, которое продемонстрировало улучшение или разрешение патологических изменений во всех случаях.

3.2.3. Электрокардиографическое исследование пациентов

Результаты интерпретации исходных ЭКГ у пациентов обеих групп, представлены в таблице 42.

Таблица 42

Результаты ЭКГ на Визите1

Параметр ЭКГ	Сердечный ритм, N (%)			ЧСС, в минуту		ЭС, N (%)	СЭС, N (%)	ЖЭС, N (%)	СЭС, ЖЭС, N (%)
	СР	ФП	ЭКС	при СР	при ФП				
Группа 1 (N=76)	46 (60,6)	28 (36,8)	2 (2,6)	89,5 ±16,1	102,7 ±28,3	9 (11,8)	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)
Группа 2 (N=76)	49 (64,5)	25 (32,9)	2 (2,6)	94,1 ±14,1	107,7 ±32,8	14 (18,4)	5 (35,7)	7 (50)	2 (14,3)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Обозначения: ФП – фибрилляция предсердий;

СР – синусовый ритм;

ЭКС – ритм электрокардиостимулятора;

ЭС – экстрасистолия;

СЭС – суправентрикулярная экстрасистолия;

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия;

p – достоверность различий параметров между группами

Данные таблицы указывают на сходную частоту выявления в обеих группах синусового ритма, фибрилляции предсердий и ритма электрокардиостимулятора. При этом преобладающим оказался синусовый ритм с тенденцией к тахикардии. ЧСС у данной категории пациентов варьировалась от 60 до 120 в минуту в группе 1 и от 66 до 125 в минуту в группе 2. Фибрилляция предсердий регистрировалась приблизительно в 2 раза реже. Однако средняя частота сокращений желудочков при данном ритме была несколько выше и колебалась в группе 1 от 62 до 155 в минуту, а в группе 2 – от 64 до 180 в минуту.

Удельный вес случаев экстрасистолии (желудочковой, суправентрикулярной) оказался также сопоставим у пациентов, диагностический алгоритм у которых включал дополнительное определение С-РБ, и у больных с ВП, верифицированной рутинными методами.

Другие клинически значимые изменения были зафиксированы в 16/76 (21,1%) случаях при интерпретации ЭКГ группы 1 и в 17/76 (22,4%) случаях – группы 2 (p>0,05). Наиболее часто из них выявлялись такие нарушения как ишемия миокарда, рубцовые изменения левого желудочка различной локализации, атриовентрикулярная блокада, блокада ножек пучка Гиса, систолическая перегрузка желудочков.

В заключение необходимо отметить, что по всем рассматриваемым параметрам ЭКГ, зарегистрированным исходно при включении больных в исследование, статистически значимых различий между группами 1 и 2 получено не было.

3.2.4. Эхокардиографическое исследование пациентов

При интерпретации ЭхоКГ на Визите1 пациенты обеих групп в зависимости от показателей ФВ ЛЖ были разделены на следующие группы с учетом параметров систолической функции левого желудочка (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 года): с сохраненной ФВ ЛЖ (ССФЛЖ) – ФВ ЛЖ ≥50%, со средней ФВ ЛЖ (СН-срФВ) – ФВ ЛЖ 40-

49% и со сниженной ФВ ЛЖ (СН-нФВ) – ФВ ЛЖ <40% [91]. Пациенты со средней и со сниженной ФВ ЛЖ дополнительно были ранжированы в общую выборку – с СДЛЖ.

Результаты определения ФВ ЛЖ у больных на основании описанной выше классификации недостаточности кровообращения представлены в таблице 43.

Таблица 43

Показатели ФВ ЛЖ на Визите1 в зависимости от характеристики систолической функции левого желудочка

Группа		Значение ФВ ЛЖ, %							
№	N	ССФЛЖ	N	СДЛЖ	N	СН-срФВ	N	СН-нФВ	N
1	76	54,0 (52,0; 58,0)	37	44,0 (40,0; 46,0)	39	44,5 (43,0; 47,0)	30	35,0 (28,0; 36,0)	9
2	76	55,0 (53,0; 58,5)	28	44,5 (39,5; 47,0)	48	46,0 (44,0; 47,5)	36	35,5 (34,5; 37,0)	12
p		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Обозначения: *p* – достоверность различий параметра между группами

Согласно полученным результатам, в обеих группах преобладали пациенты с СДЛЖ: 39/76 (51,3%) и 48/76 (63,2%), *p*>0,05. В свою очередь, данная группа включала преимущественно лиц с умеренно выраженным снижением систолической функции левого желудочка. При сравнении ФВ ЛЖ в группе 1 и группе 2 достоверных различий выявлено не было.

В таблице 44 показаны результаты определения СДЛА при ранжировании больных обеих групп в зависимости от степени систолической дисфункции левого желудочка.

По данным таблицы, легочная гипертензия регистрировалась в 59/76 (77,6%) случаях в группе 1 и в 61/76 (80,2%) случае в группе 2 (*p*>0,05). Во всех группах отмечалось повышение средней величины СДЛА. При этом у больных с ССФЛЖ выявлялась умеренная легочная гипертензия (СДЛА – 30-49 мм рт.

ст.), а с СДЛЖ – значительная легочная гипертензия (СДЛА – 50-79 мм рт. ст.). При межгрупповом сравнении уровни СДЛА оказались сопоставимыми (p>0,05) для каждого ранга независимо от степени изменений систолической функции левого желудочка.

Таблица 44

Показатели СДЛА на Визите1 в зависимости от характеристики систолической функции левого желудочка

Группа		Уровень СДЛА, мм рт. ст.							
№	N	ССФЛЖ	N	СДЛЖ	N	СН-срФВ	N	СН-нФВ	N
1	76	34,0 (28,0; 48,0)	37	53,3±11,2	39	52,2±9,8	30	56,8±15	9
2	76	38,5 (28,0; 45,0)	28	51,7±11,4	48	48,4±16,4	36	61,3±17,6	12
p		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Обозначения: мм рт. ст. – миллиметры ртутного столба;

p – достоверность различий параметра между группами

В таблице 45 представлены данные, полученные при оценке объема ПВ при ЭхоКГ на Визите1

Таблица 45

Показатели ПВ на Визите1 в зависимости от характеристики систолической функции левого желудочка

Группа		Объем ПВ, мл							
№	N	ССФЛЖ	N	СДЛЖ	N	СН-срФВ	N	СН-нФВ	N
1	29	52,0 (50,0; 62,0)	4	100,0 (70,0; 100,0)	25	90,0 (70,0; 100,0	19	121,7±57,4	6
2	42	65,0 (50,0; 60,0)	6	85,0 (60,0; 100,0)	36	70,0 (50,0; 100,0)	25	107,3±35,8	11
p		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Обозначения: *p* – достоверность различий параметра между группами

Патологическое скопление жидкости в полости перикарда (>80 мл) выявлялось у 14/76 (18,4%) больных в группе 1 и у 19/76 (25%) – в группе 2 (p>0,05). По мере нарастания степени систолической дисфункции левого желудочка объем ПВ увеличивался, однако его показатели при сопоставлении групп не различались.

ДДЛЖ регистрировалась в 75/76 (98,7%) случаях в каждой группе (p>0,05). Количественно степень данной дисфункции в группе 1 и группе 2 характеризовалась следующими индексами: E/E' – 18,0 (14,6; 19,6) (N=24) и 14,0 (13,0; 17,0) (N=21), p=0,011; ОЛП – 96,0 (85,0; 114,0) мл (N=76) и 98,5 (85,0; 111,0) мл (N=76), p>0,05; ИОЛП – 51,0 (44,5; 59,0) мл/м^2 (N=76) и 51,5 (46,5; 58,5) мл/м^2 (N=76), p>0,05.

На рис. 44. представлена структура органических изменений сосудов, камер и клапанного аппарата сердца, выявленных при ЭхоКГ.

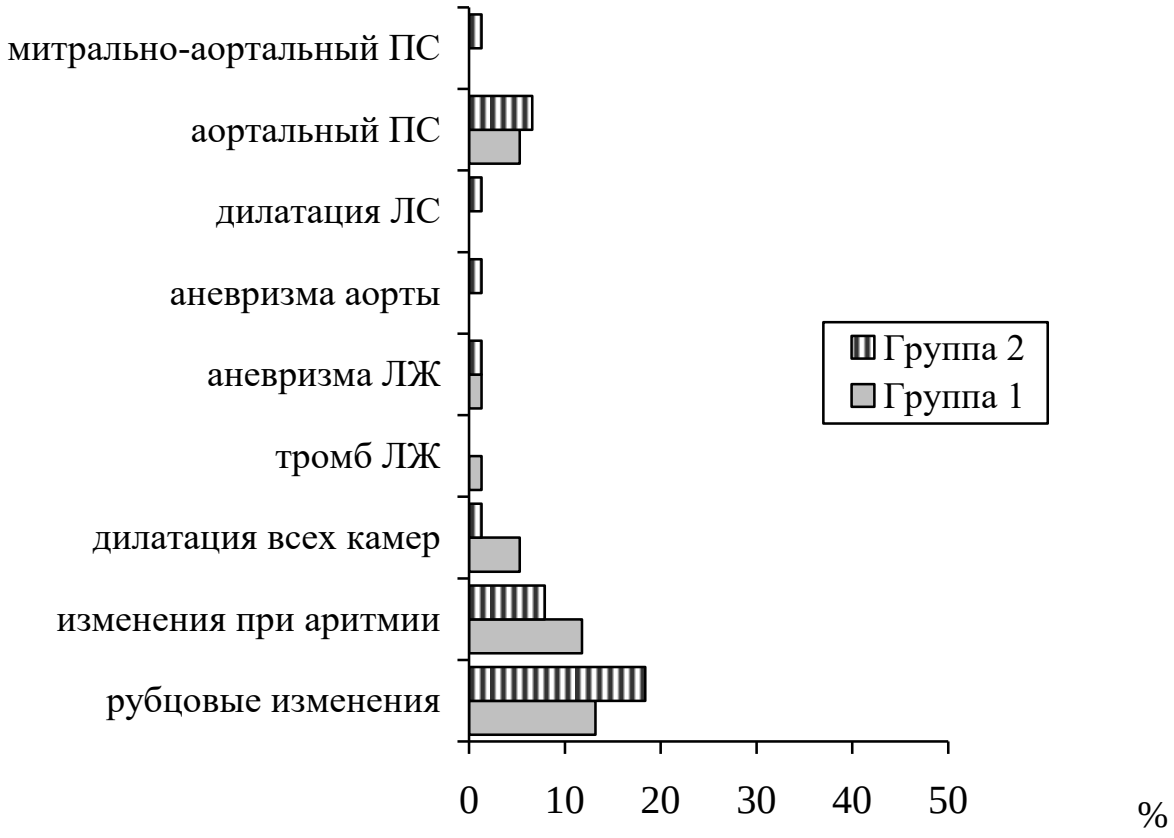

Рис. 44. Структура значимых изменений при ЭхоКГ на Визите1 (% случаев)

Примечание: ПС – порок сердца;

ЛС – легочный ствол

Клинически значимые органические изменения сосудов, камер и клапанного аппарата сердца были зарегистрированы у 26/76 (34,2%) пациентов группы 1 и у 28/76 (36,8%) больных группы 2 (p>0,05). Выявляемость отдельных патологических изменений варьировалась от 1/76 (1,3%) до 14/76 (18,4%) случаев. При этом частота регистрации каждого из них оказалась сопоставимой в группе 1 и группе 2 (p>0,05).

3.2.5. Лабораторные исследования пациентов

Общий анализ крови выполнялся всем пациентам дважды: при поступлении в стационар (Визит1) и в динамике после лечения (Визит3). В группе 1 вследствие одного случая раннего летального исхода его повторная оценка проводилась у 75 больных.

Частота отклонений основных показателей исходной гемограммы от интервала референсных значений у пациентов обеих групп представлены в таблице 46.

Таблица 46

Отклонение показателей гемограммы от референсных значений на Визите1

Показатель	Группа 1, N (%)			Группа 2, N (%)		
	Выше РЗ	Интервал РЗ	Ниже РЗ	Выше РЗ	Интервал РЗ	Ниже РЗ
Лейкоциты	31 (40,8)	40 (52,6)	5 (6,6)	32 (42,1)	42 (55,3)	2 (2,6)
Молодые формы	1 (1,3)	73 (96,1)	2 (2,6)	2 (2,6)	73 (96,1)	1 (1,3)
Эритроциты	7 (9,2)	48 (63,2)	21 (27,6)	4 (5,3)	57 (75,0)	15 (19,7)
Гемоглобин	2 (2,6)	36 (47,4)	38 (50)	2 (2,6)	31 (40,8)	43 (56,6)
Гематокрит	4 (5,3)	35 (46,1)	37 (48,6)	2 (2,6)	32 (42,1)	42 (55,3)
Тромбоциты	3 (4)	53 (69,7)	20 (26,3)	6 (7,9)	60 (78,9)	10 (13,2)

Обозначения: РЗ – референсные значения

Следует отметить, что по данной характеристике достоверных различий между выборками выявлено не было. Отклонение показателей общего анализа

крови от референсного интервала в группе 1 и группе 2 наиболее часто регистрировалось по содержанию лейкоцитов (36/76 (47,4%) случаев и 34/76 (44,7%) соответственно), самым редким феноменом являлось изменение уровня их молодых форм (палочкоядерных нейтрофилов) – по 3/76 (3,9%) случаев соответственно. При межгрупповом сравнении всех указанных выше параметров гемограммы достоверных различий получено не было.

В таблице 47 и 48 продемонстрированы значения показателей общего анализа крови до и после лечения (Визит1-Визит3) в обеих группах.

При оценке исходных параметров гемограммы в обеих выборках отмечалось некоторое снижение гемоглобина и количества лимфоцитов, при этом показатель сегментоядерных нейтрофилов соответствовал верхней границе референсного интервала; кроме того, в группе пациентов с неподтвержденной ВП регистрировалось повышение уровня базофилов и незначительное снижение гематокрита.

Таблица 47

Показатели гемограммы в динамике (Визит1-Визит3) в группе 1

Показатель	Визит1 (N=76)	Визит3 (N=75)	*p*
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	8,5 (6,1; 11,8)	6,1 (5,0; 7,2)	<0,0001
Молодые формы, %	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	<0,0001
Нейтрофилы, %	71,4±9,7	60±7,8	<0,0001
Эозинофилы, %	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	<0,0001
Базофилы, %	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	>0,05
Моноциты, %	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,01
Лимфоциты, %	17,9±8,6	32,2±7,6	<0,0001
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,3 (3,9; 4,8)	4,2 (3,9; 4,7)	>0,05
Гемоглобин, г/л	129,5 (115,0; 145,0)	129,0 (114,0; 143,0)	>0,05
Гематокрит, %	40,1 (35,4; 44,1)	40,1 (36,9; 43,2)	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	202,0 (147,5; 309,0)	184,0 (161,0; 216,0)	0,003

Обозначения: *p* – достоверность различий параметра между визитами

Таблица 48

Показатели гемограммы в динамике (Визит1-Визит3) в группе 2

Показатель	Визит1 (N=76)	Визит3 (N=76)	*p*
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	7,8 (5,9; 10,4)	6,1 (5,3; 6,5)	<0,0001
Молодые формы, %	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,009
Нейтрофилы, %	72,5 (65,0; 77,0)	60,0 (54,0; 65,0)	<0,0001
Эозинофилы, %	3,0 (2,0; 5,5)	2,0 (1,0; 3,0)	<0,0001
Базофилы, %	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,5)	<0,0001
Моноциты, %	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,0008
Лимфоциты, %	17,0 (13,0; 21,5)	31,5 (25,5; 39,0)	<0,0001
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,4 (4,1; 4,6)	4,2 (4,1; 4,6)	>0,05
Гемоглобин, г/л	128,0 (118,5; 136,0)	127,0 (117,5; 134,0)	>0,05
Гематокрит, %	39,4 (37,0; 41,6)	39,5 (37,2; 41,0)	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	220,5 (183,0; 321,5)	199,0 (174,0; 254,0)	<0,0001

Обозначения: *p* – достоверность различий параметра между визитами

На фоне проводимой в стационаре терапии регистрировалось достоверное снижение уровня тромбоцитов, лейкоцитов, большинства показателей лейкоцитарной формулы, повышение содержания лимфоцитов. Динамика эритроцитов, гемоглобина, гематокрита в обеих группах фактически отсутствовала.

Биохимический анализ крови также выполнялся дважды (до и после лечения). Наряду с рутинными показателями, у пациентов, рандомизированных в группу 1, в соответствии с протоколом исследования дополнительно определялся уровень С-РБ. На основании полученных данных, для решения вопроса о назначении системной АБТ больные были распределены в две подгруппы: подгруппу 1-А или подгруппу 1-Б.

Результаты анализа рассматриваемого биомаркера в обеих подгруппах и группе 1 представлены на рис. 45.

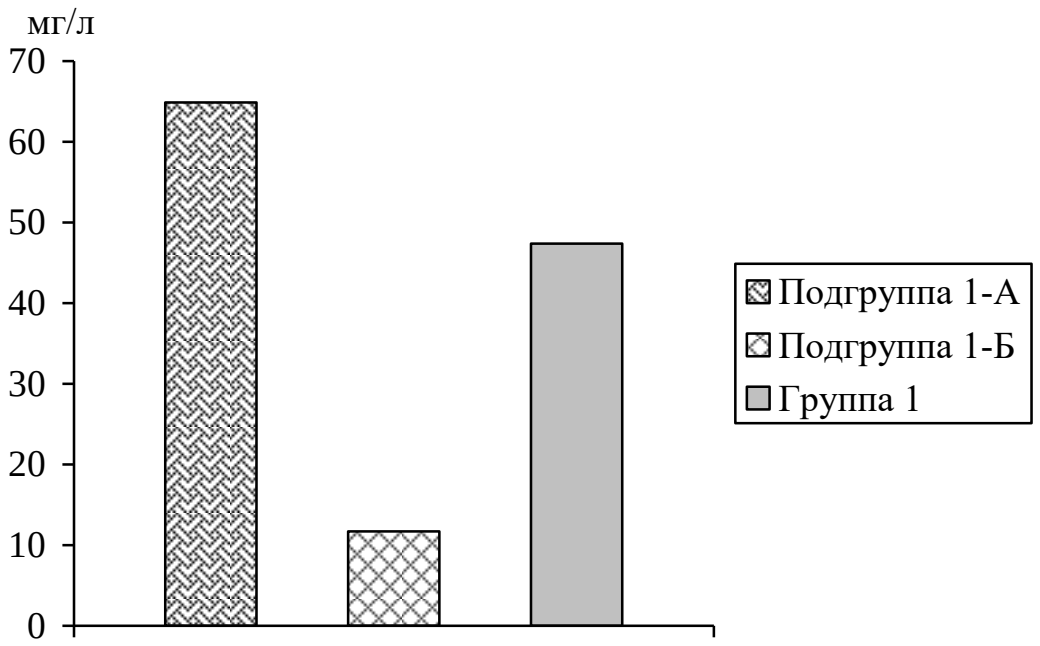

Рис. 45. Уровень С-РБ в подгруппе 1-А, подгруппе 1-Б, группе 1.

Диаграмма отражает следующие уровни С-РБ, зарегистрированные на Визите1: подгруппа 1-А (N=51) – 63,0 (32,0; 94,0) мг/л, подгруппа 1-Б (N=25) – 9,0 (5,0; 22,0) мг/л, группа 1 (N=76) – 44,5 (15,5; 73,0) мг/л. Следует отметить, что все сывороточные концентрации биомаркера превышали или приближались к верхней границе его референсного интервала.

В таблице 49 показана частота отклонений от референсных значений показателей биохимического анализа крови, выполненного на Визите1 в обеих выборках.

Данные таблицы свидетельствуют о том, что наиболее часто в обеих группах отмечались гипергликемия, гиперхолестеринемия и увеличение сывороточных концентраций ГГТ, реже всего регистрировались гиперпротеинемия, гиперальбуминемия, гипернатриемия, гипогликемия и гипохолестеринемия.

Превышение верхней границы референсного интервала являлось преобладающими для абсолютного большинства биохимических показателей, за исключением содержания альбумина, которое чаще было пониженным.

Таблица 49

Отклонение биохимических показателей от референсных значений на Визите1

Показатель	Группа 1, N (%)			Группа 2, N (%)		
	Выше РЗ	Интервал РЗ	Ниже РЗ	Выше РЗ	Интервал РЗ	Ниже РЗ
Общий белок	1 (1,3)	69 (90,8)	6 (7,9)	0 (0)	73 (96,1)	3 (3,9)
Альбумин	1 (1,3)	51 (67,1)	24 (31,6)	0 (0)	56 (73,7)	20 (26,3)
Глюкоза	44 (57,9)	31 (40,8)	1 (1,3)	54 (71,1)	21 (27,6)	1 (1,3)
Билирубин	28 (36,8)	48 (63,2)	0 (0)	28 (36,8)	48 (63,2)	0 (0)
АСТ	24 (31,6)	52 (68,4)	0 (0,00)	21 (27,6)	55 (72,4)	0 (0)
АЛТ	16 (21,1)	60 (78,9)	0 (0)	19 (25)	57 (75)	0 (0)
ЩФ	14 (18,4)	62 (81,6)	0 (0)	15 (19,7)	61 (80,3)	0 (0)
ГГТ	35 (46,1)	41 (53,9)	0 (0)	35 (46,1)	41 (53,9)	0 (0)
Креатинин	20 (26,3)	56 (73,7)	0 (0)	16 (21,1)	60 (78,9)	0 (0)
Мочевина	19 (25)	57 (75)	0 (0)	13 (17,1)	63 (82,9)	0 (0,00)
Холестерин	23 (30,2)	49 (64,5)	4 (5,3)	38 (50)	36 (47,4)	2 (2,6)
Натрий	2 (2,6)	74 (97,4)	0 (0)	2 (2,6)	74 (97,4)	0 (0)

Обозначения: РЗ – референсные значения

Следует также отметить, что суммарные частоты отклонений сыворотчных концентраций от физиологического уровня оказались сопоставимым (p>0,05) в группе 1 и группе 2 для всех изучаемых параметров, кроме холестерина (p=0,036).

В таблице 50 и 51 представлены средние величины параметров биохимического анализа крови, выполненных в динамике (до и после лечения) у пациентов обеих групп.

Таблица 50

Биохимические показатели в динамике (Визит1-Визит3) в группе 1

Показатель	Визит1 (N=76)	Визит3 (N=75)	*p*
Общий белок, г/л	67,0 (63,0; 71,5)	68,0 (64,0; 71,0)	>0,05
Альбумин, г/л	36,7±3,7	36,8±4,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,9 (5,6; 8,5)	6,1 (5,1; 7,4)	<0,0001
Билирубин, мкмоль/л	17,0 (12,0; 23,0)	18,0 (16,0; 21,0)	>0,05
АСТ, ед/л	27,0 (21,0; 44,5)	29,0 (24,0; 42,0)	>0,05
АЛТ, ед/л	24,5 (16,0; 36,5)	30,0 (20,0; 41,0)	>0,05
ЩФ, ед/л	207,0 (164,0; 293,0)	184,0 (147,0; 243,0)	<0,0001
ГГТ, ед/л	57,0 (29,5; 101,0)	54,0 (39,0; 80,0)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	88,5 (75,5 127,5)	88,0 (77,0; 101,0)	0,048
Мочевина, ммоль/л	6,4 (4,9; 8,4)	6,1 (5,1; 7,6)	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,8±1,4	5±1	0,003
Натрий, ммоль/л	145,0 (142,0; 152,0)	–	–

Обозначения: *p* – достоверность различий параметра между визитами

При оценке результатов биохимического анализа на Визите1 по средним величинам в обеих группах регистрировалась гипергликемия. Остальные показатели не выходили за пределы референсного интервала. В то же время при межгрупповых сравнениях достоверные различия исходно не выявлялись ни по одному из рассматриваемых параметров, в том числе, и по содержанию холестерина.

При анализе в динамике до и после лечения отмечалось статистически значимое снижение сывороточных концентраций глюкозы в обеих когортах больных, а также повышение уровня креатинина и холестерина в группе 1. Содержание в сыворотке остальных метаболитов между Визитом1 и Визитом3 существенно не менялось.

Таблица 51

Биохимические показатели в динамике (Визит1-Визит3) в группе 2

Показатель	Визит1 (N=76)	Визит3 (N=76)	*p*
Общий белок, г/л	67,0 (65,0; 70,0)	68,0 (64,0; 71,0)	>0,05
Альбумин, г/л	37±3,5	37,3±4,5	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	7,7 (5,8; 9,7)	6,4 (5,4; 7,6)	<0,0001
Билирубин, мкмоль/л	17,5 (12,0; 23,0)	18,0 (14,0; 21,0)	>0,05
АСТ, ед/л	25,5 (18,5; 43,0)	30,5 (22,0; 40,0)	>0,05
АЛТ, ед/л	23,5 (15,0; 40,0)	28,0 (21,0; 41,0)	>0,05
ЩФ, ед/л	195,5 (146,5; 292,0)	172,5 (142,0; 213,5)	<0,0001
ГГТ, ед/л	45,0 (26,0; 95,0)	54,5 (42,0; 84,0)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	86,5 (73,0; 112,0)	87,0 (76,0; 106,0)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	6,1 (4,6; 7,7)	6,0 (5,1; 7,2)	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,3; 6,0)	5,1 (4,7; 5,8)	>0,05
Натрий, ммоль/л	146,0 (141,5; 150,0)	–	–

Обозначения: те же

Подытоживая изложенное выше, необходимо отметить, что по всем рассматриваемым лабораторным показателям общего и биохимического анализа крови выборка пациентов, в алгоритме верфикации ВП у которых дополнительно использовался С-РБ, оказалась полностью сопоставимой с группой больных, диагностический поиск в которой включал только методы рутинной клинической практики.

3.2.6. Характеристика проводимой терапии

Сравнительная оценка изучаемых групп пациентов включала углубленный анализ лечения, которое они получали амбулаторно (до момента госпитализации), а также в период пребывания в стационаре. При этом регистрировалась не только специфическая кардиотропная терапия ХСН и других заболеваний середечно-сосудистой системы, системная АБТ и

патогенетическая терапия ИДП, но и медикаментозное лечение клинически значимых сопутствующих патологических состояний.

3.2.6.1. Амбулаторное лечение

Включение больных в исследование на Визите1 обязательно предполагало сбор данных о характере предшествующей госпитализации терапии, назначенной по поводу основных заболеваний. Общие результаты, полученные на первичном этапе данного расспроса, представлены на рис. 46.

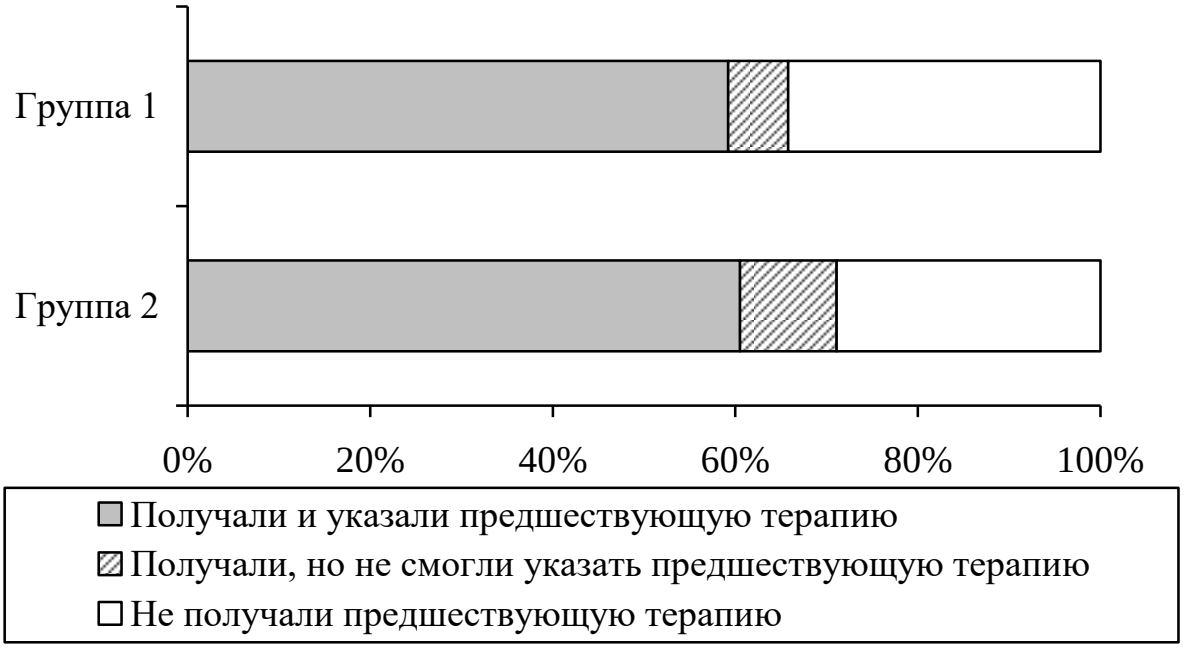

Рис. 46. Результаты опроса пациентов о предшествующей медикаментозной терапии на догоспитальном этапе лечения.

Согласно данным диаграммы, получали и указали медикаментозную терапию догоспитального этапа 45/76 (59,2%) и 46/76 (60,5%) пациентов; получали, но не смогли ее указать – 5/76 (6,6%) и 8/76 (10,6%); не получали предшествующую лекарственную терапию – 26 (34,2%) и 22 (28,9%) в группе 1 и группе 2 соответственно (p>0,05 для всех трех категорий сравнения).

Частота амбулаторного применения таблетированных лекарственных средств различных фармакологических групп в качестве базисной терапии в обеих когортах больных, а также во всей выборке в целом представлена в таблице 52.

Таблица 52

Частота амбулаторного применения различных фармакологических групп

Фармакологическая группа	Группа 1 (N=45)		Группа 2 (N=46)		Вся выборка (N=91)	
	N	%	N	%	N	%
Ингибиторы АПФ	24	53,3	23	50	47	51,6
Антагонисты рецепторов ангиотензина-II	7	15,6	9	19,6	16	17,6
Антагонисты кальциевых каналов	11	24,4	10	21,7	21	23,1
β-адреноблокаторы	19	42,2	17	37	36	39,6
Препараты центрального действия	2	4,4	0	0	2	2,2
Петлевые диуретики	13	28,9	8	17,4	21	23,1
Тиазидные диуретики	1	2,2	0	0	1	1,1
Нетиазидные диуретики	7	15,6	14	30,4	21	23,1
Антагонисты альдостерона	4	8,9	4	8,7	8	8,8
Сердечные гликозиды	7	15,6	6	13	13	14,3
Нитраты	2	4,4	1	2,2	3	3,3
Антиагреганты	21	46,7	23	50	44	48,4
Антикоагулянты	6	13,3	1	2,2	7	7,7
Статины	1	2,2	0	0	1	1,1
Препараты метаболической терапии	5	11,1	1	2,2	6	6,6
Гипогликемические препараты	3	6,7	4	8,7	7	7,7
Ингаляционные бронхоспазмолитики	1	2,2	3	6,5	4	4,4
Ингаляционные глюкортикостероиды	1	2,2	3	6,5	4	4,4
Антианемические препараты	0	0	1	2,2	1	1,1

Обозначения: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

Анализируя применение отдельных кардиотропных препаратов, следует указать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл, лизиноприл, периндоприл, фозиноприл; антагонисты рецепторов ангиотензина-

II – валсартан, лозартан, телмисартан; антагонисты кальциевых каналов – амлодипин, верапамил, лерканидипин, дилтиазем; β-адреноблокаторы – бисопролол, метопролол, атенолол, небиволол, пропранолол; антигипертензивные препараты центрального действия – клонидин, моксонидин; диуретики – фуросемид, торасемид, гидрохлоротиазид, индапамид, спиронолактон; сердечные гликозиды – дигоксин; нитраты – изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат; антиагреганты – ацетилсалициловая кислота; антикоагулянты – варфарин, ривароксабан; статины – розувастатин; препараты метаболической терапии – калия/магния аспарагинат, триметазидин.

3.2.6.2. Стационарное лечение

В период госпитализации все пациенты получали соответствующее немедикаментозное и медикаментозное лечение. Последнее включало системную АБТ, назначаемую согласно протоколу исследования в зависимости от результатов исходной рандомизации, патогенетическую и симптоматическую терапию респираторных инфекций и других заболеваний органов дыхания, терапию сердечно-сосудистых заболеваний (в первую очередь ХСН), а также других клинических значимых коморбидных состояний (при необходимости).

Частота назначения в стационаре основных фармакологических групп лекарственных препаратов (за исключением АМП) в обеих когортах пациентов и во всей исследуемой субпопуляции представлена в таблице 53.

Применение отдельных кардиотропных препаратов включало: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, зофеноприл; антагонисты рецепторов ангиотензина-II – валсартан, лозартан; антагонисты кальциевых каналов – амлодипин, верапамил, дилтиазем; β-адреноблокаторы – бисопролол, метопролол, пропранолол, карведилол, небиволол, соталол; антигипертензивные препараты центрального действия – моксонидин; диуретики – фуросемид, торасемид, индапамид, спиронолактон, ацетазоламид; сердечные гликозиды – дигоксин;

Таблица 53

Частота применения различных фармакологических групп в стационаре

Фармакологическая группа	Группа 1 (N=76)		Группа 2 (N=76)		Вся выборка (N=152)	
	N	%	N	%	N	%
Ингибиторы АПФ	39	51,3	46	60,5	85	55,9
Антагонисты рецепторов ангиотензина-II	19	25	18	23,7	37	24,3
Антагонисты кальциевых каналов	12	15,8	11	14,5	23	15,1
β-адреноблокаторы	53	73,7	45	59,2	98	64,5
Препараты центрального действия	2	2,6	0	0	2	1,3
Петлевые диуретики	65	85,5	70	92,1	135	88,8
Нетиазидные диуретики	25	32,9	33	43,4	58	38,2
Антагонисты альдостерона	35	46,1	36	47,4	71	46,7
Сердечные гликозиды	9	11,8	9	11,8	18	11,8
Нитраты	5	6,6	6	7,9	11	7,2
Антиагреганты	55	72,4	52	68,4	107	70,4
Антикоагулянты	21	27,6	17	22,4	38	25
Статины	2	2,6	6	7,9	8	5,3
Препараты метаболической терапии	24	31,6	26	34,2	50	32,9
Гипогликемические препараты	10	13,2	10	13,2	20	13,2
Ингаляционные бронхоспазмолитики	15	19,7	10	13,2	25	16,4
Метилксантины	4	5,3	3	3,9	7	4,6
Ингаляционные глюкортикостероиды	4	5,3	5	6,6	9	5,9
Системные глюкортикостероиды	3	3,9	2	2,6	5	3,3
Муколитики	45	59,2	42	55,3	87	57,2
Антианемические препараты	3	3,9	2	2,6	5	3,3

Обозначения: те же

нитраты – нитроглицерин, изосорбид-5-мононитрат, изосорбида динитрат; антиагреганты – ацетилсалициловая кислота, клопидогрел; антикоагулянты – гепарин, варфарин, ривароксабан, апиксабан; статины – аторвастатин, розувастатин; препараты метаболической терапии – калия/магния аспарагинат, триметазидин.

В соответствии с протоколом исследования, пролонгированная (более 1 суток) системная АБТ назначалась 51/76 (67,1%) пациентам группы 1 при выявлении уровня С-РБ сыворотки крови >28,5 мг/л (подгруппа 1-А) и всем 76/76 (100%) больным группы 2 рутинно (p<0,0001). Один пациент из подгруппы 1-Б начал получать АМП (левофлоксацин) с 4 дня исследования вследствие выраженной отрицательной клинической и рентгенологической динамики, при этом исход данного случая расценивался как терапевтическая неудача.

Длительность системной АБТ в подгруппе 1-А и 2 оказалась одинаковой и составляла 10,0 (9,0; 11,0) суток (от 6 до 25 суток) и 10,00 (9,00; 11,00) суток (от 6 суток до 20 суток) соответственно.

Рис. 47 демонстрирует частоту назначения основных групп АМП в подгруппе 1-А и группе 2.

Согласно полученным данным, в подгруппе 1-А и группе 2 представленные АМП применялись со следующей частотой (в порядке убывания): цефалоспорины – 45/51 (88,2%) случаев и 58/76 (76,3%) случаев, аминопенициллины – 11/51 (21,6%) случаев и 25/76 (32,9%) случаев, макролиды – 12/51 (23,5%) и 18/76 (23,7%) случаев, фторхинолоны – 11/51 (21,6%) и 11/76 (14,5%) случаев, карбапененмы – 2/51 (3,9%) случаев и 0/76 (0%) случаев, аминогликозиды – 1/51 (2%) случаев и 0/76 (0%) случаев соответственно. Следует отметить, что по назначению всех групп системных АБ обе когорты оказались полностью сопоставимыми (p>0,05 для всех категорий сравнения).

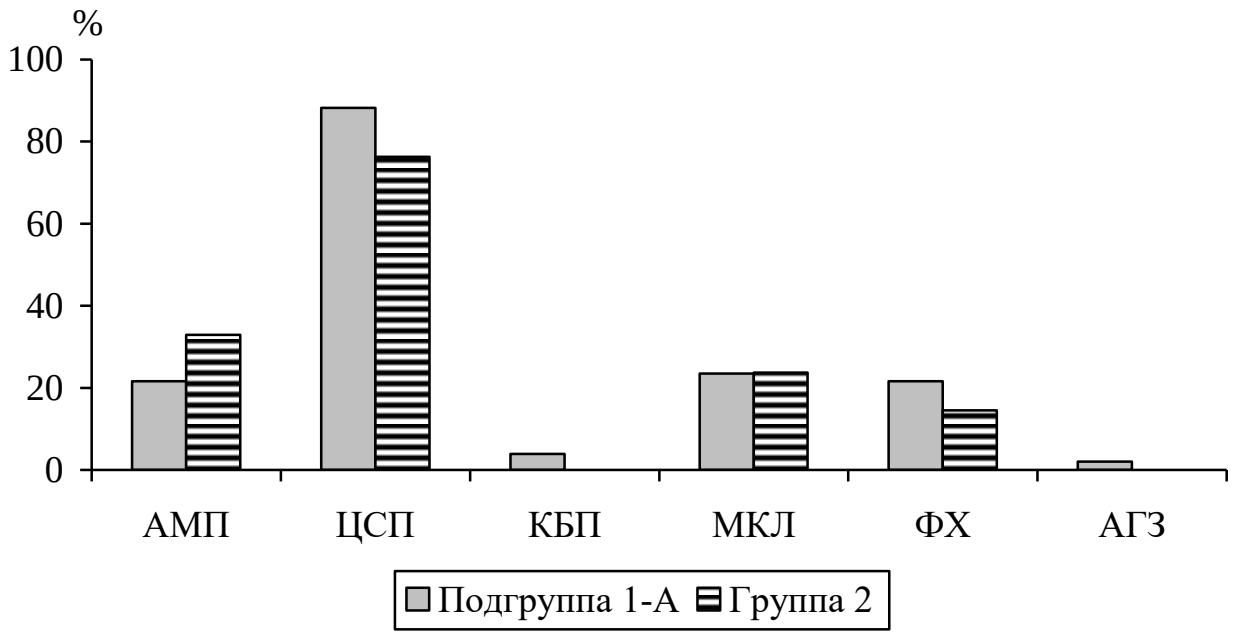

Рис. 47. Частота назначения различных групп АМП в стационаре (% случаев)

Примечание: АМП – аминопенициллины,
ЦСП – цефалоспорины,
КБП – карбапененмы,
МКЛ – макролиды,
ФХ – фторхинолоны,
АГЗ – аминогликозиды

Рис. 48 характеризует применение отдельных АМП в исследуемых выборках.

Наиболее часто назначаемым АБ как в подгруппе 1-А, так и в группе 2 оказался цефтриаксон (43/51 (84,3%) случаев и 54/76 (71,1%) случаев), остальные АМП использовались гораздо реже: азитромицин – 12/51 (23,5%) случаев и 18/76 (23,7%) случаев, ампициллин – 7/51 (13,7%) случаев и 15/76 (19,7%) случаев, амоксициллин/клавуланат – 4/51 (7,8%) случаев и 8/76 (10,5%) случаев, левофлоксацин – 4/51 (7,8%) случаев и 6/76 (7,9%) случаев, ципрофлоксацин – 4/51 (7,8%) случаев и 2/76 (2,6%) случаев, моксифлоксацин – 3/51 (5,9%) случаев и 3/76 (3,9%) случаев, цефазолин – 1/51 (2%) случаев и 5/76 (6,6%) случаев; цефотаксим – 2/51 (3,7%) случаев и 1/76 (1,3%) случаев, амоксициллин – 1/51 (2%) случаев и 2/76 (2,6%) случаев, имипенем – 2/51

(3,7%) случаев и 0/76 (0%) случаев, цефиксим – 0/51 (0%) случаев и 2/76 (2,6%) случаев, цефоперазон/сульбактам – 0/51 (0%) случаев и 2/76 (2,6%) случаев, амикацин – 1/51 (2%) случаев и 0/76 (0%) случаев соответственно.

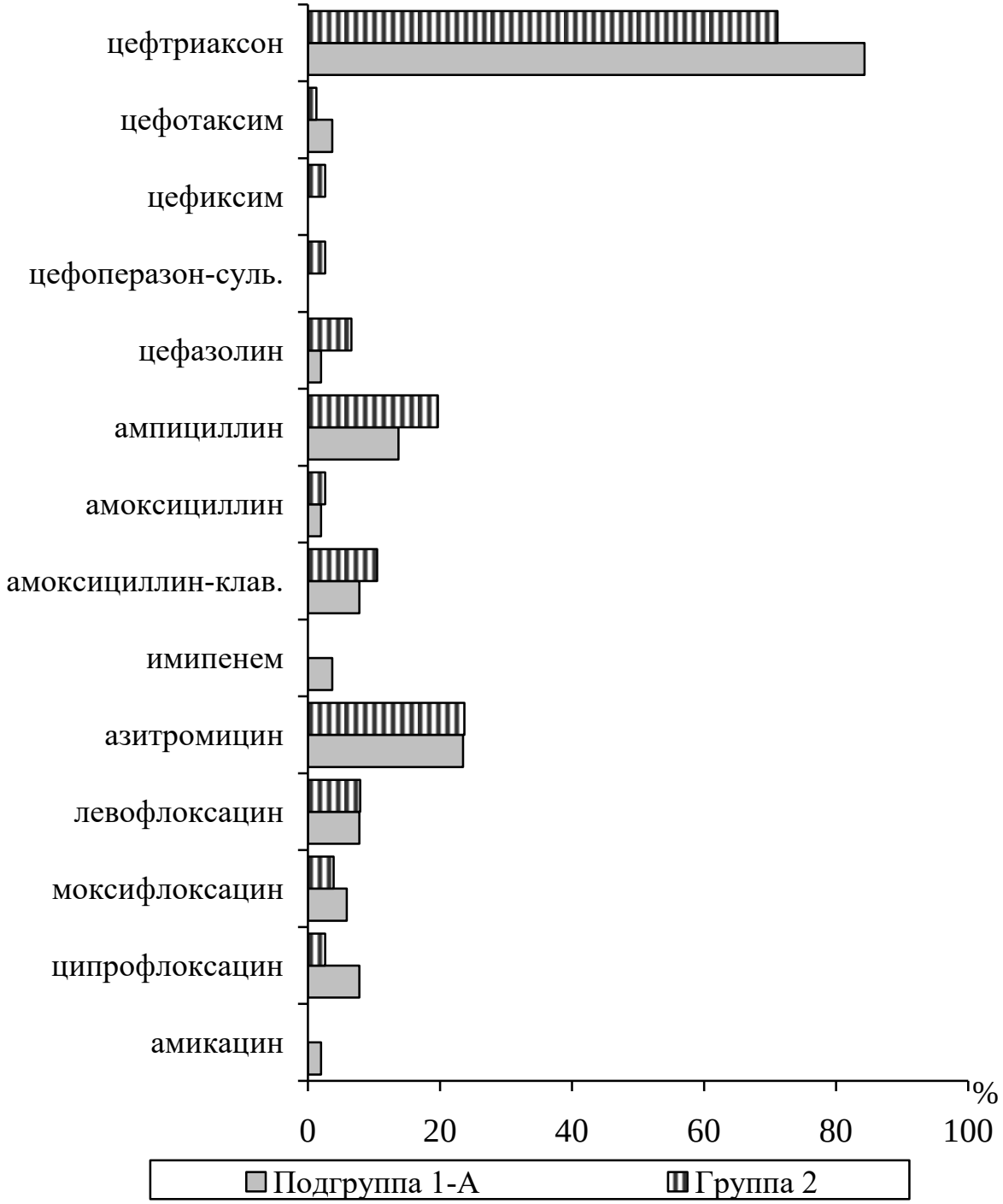

Рис. 48. Частота назначения отдельных АМП в стационаре (% случаев)

Примечание: цефоперазон-суль. – цефоперазон/сульбактам, амоксициллин-клав. – амоксициллин/клавуланат

Комбинированная стартовая АБТ назначалась в подгруппе 1-А в 23,5% случаев. Самой распространенной являлась комбинация цефтриаксона с азитромицином (91,7% случаев), один пациент (8,3%) получал цефтриаксон и левофлоксацин. Цефтриаксон также чаще всего назначался и в качестве монотерапии. В группе 2 комбинированная стартовая АБТ использовалась в 23,7% случаев также, как правило, в виде сочетания цефтриаксона и азитромицина (61,1% случаев). У 27,7% больных данной категории использовалась комбинация ампициллина с азитромицином, по одному пациенту (5,6% случаев) получали амоксициллин/клавуланат с азитромицином и цефазолин с азитромицином. В качестве монотерапии в этой группе также преобладал цефтриаксон.

Ступенчатая АБТ применялась у 2/51 (3,9%) больных в подгруппе 1-А и включала две схемы: цефотаксим парентерально с переходом на амоксициллин/клавуланат перорально и цефтриаксон парентерально с переходом на амоксициллин/клавуланат перорально. В группе 2 данный вариант терапии (цефтриаксон парентерально с переходом на амоксициллин/клавуланат перорально) использовался у 1/76 (1,3%) пациента.

Парентеральная системная АБТ (преимущественно, внутривенное болюсное введение лекарственных препаратов) назначалась всем больным (51/51 (100%)) из подгруппы 1-А и 71/76 (93,4%) – из группы 2. Перорально АМП получали 15/51 (29,4%) пациентов в подгруппе 1-А и 31/76 (40,8%) – в группе 2.

Немедикаментозное лечение включало физиотерапевтические процедуры и кислородотерапию (ингаляции увлажненным кислородом через маску или методом искусственной вентиляции легких при осуществлении инвазивной респираторной поддержки). Физиолечение назначалось 5/76 (6,6%) больным в группе 1 и 4/76 (5,3%) – в группе 2. Кислородотерапия использовалась в 7/76 (9,2%) случаях и 6/76 (7,9%) случаях, в том числе, при искусственной вентиляции легких – в 1/76 (1,3%) случаев и 1/76 (1,3%) случаев в когорте 1 и 2 соответственно.

3.2.7. Конечные точки исследования и прогноз

Доказательство не меньшей эффективности алготритма диагностики ВП на фоне сопутствующей ХСН с помощью дополнительного определения сывороточных концентраций С-РБ по сравнению с рутинным осуществлялось на основании анализа конечных точек исследования, описанных в главе 2.

На рис. 49 представлены результаты оценки клинической эффективности (ранней и на 10-14 день) лечения ВП/ИДП на фоне ХСН в обеих группах.

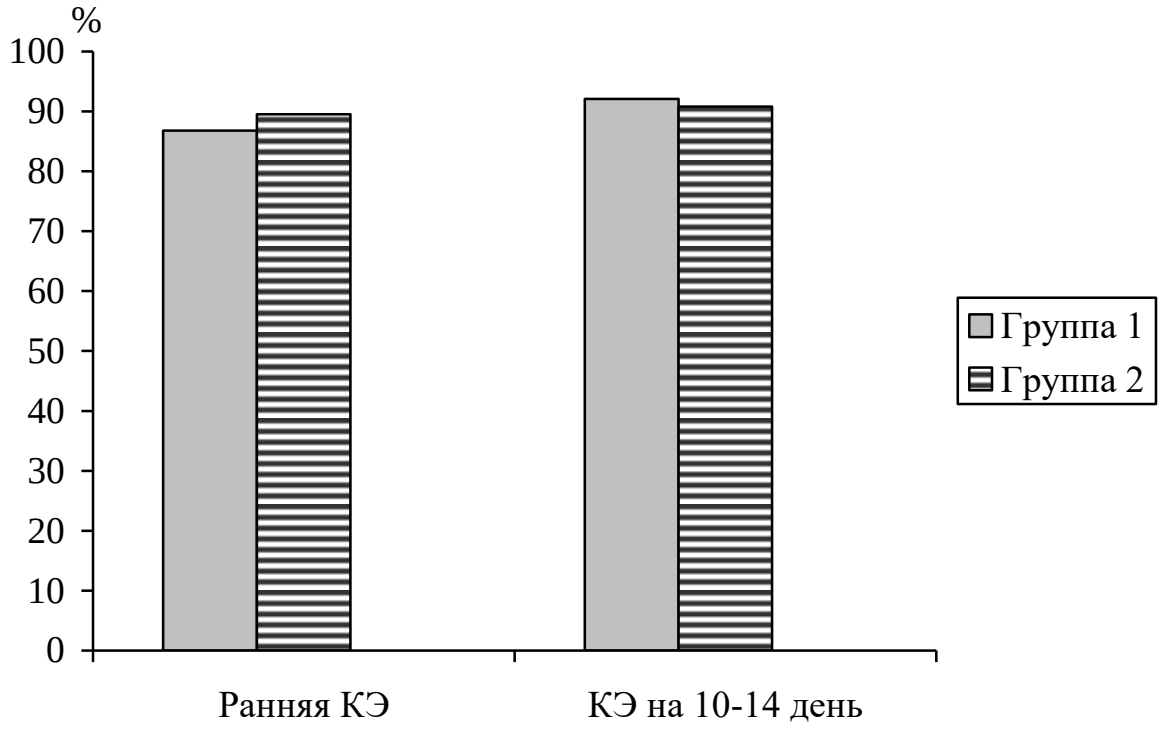

Рис. 49. Показатели оценки эффективности лечения (% случаев)

Примечание: КЭ – клиническая эффективность

Согласно данным диаграммы, в группе 1 и группе 2 ранняя клиническая эффективность лечения отмечалась в 66/76 (86,8%) и 68/76 (89,5%) случаев. Клиническая эффективность на 10-14 день госпитализации (первичная конечная точка) регистрировалась у 70/76 (92,1%) и 69/76 (90,8%) больных соответственно (Δ=1,3% (односторонний 97,5% ДИ: -8,25% для границы не меньшей эффективности δ=-13,5%)). Различия для обеих категорий сравнения оказались недостоверными (p>0,05).

Результаты анализа всех показателей летальности отражены на рис. 50.

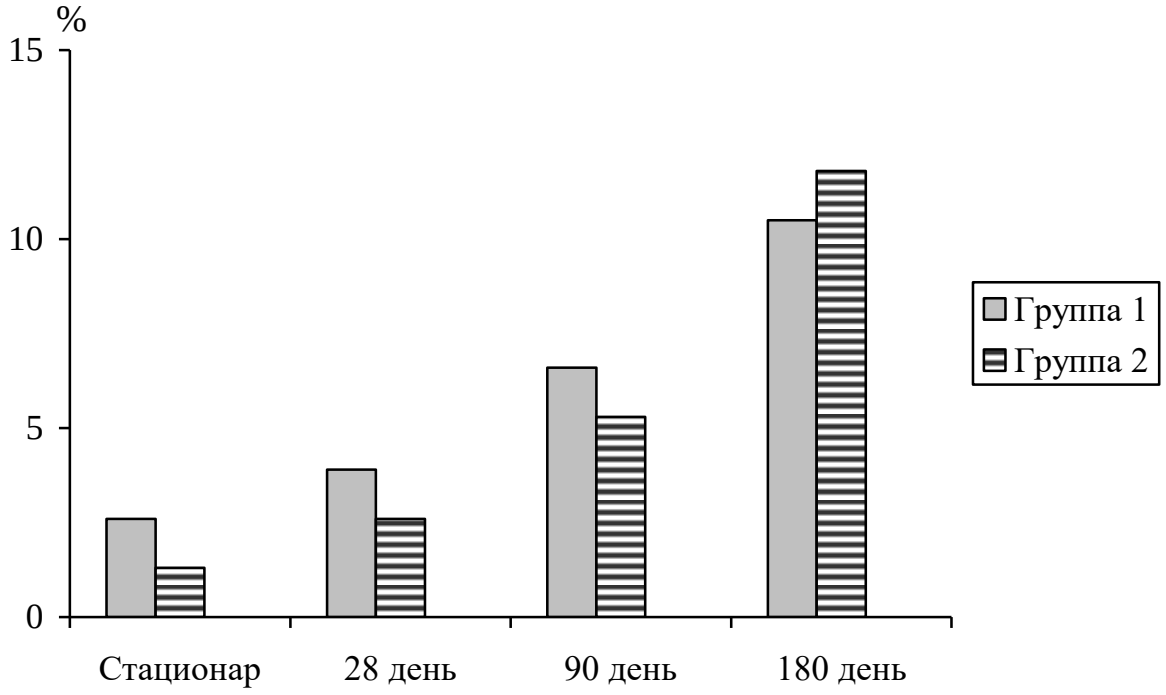

Рис. 50. Показатели оценки летальности (% случаев)

Исследуемые выборки также оказались полностью сопоставимыми по уровню летальности независимо от периода последующего наблюдения. Данные показатели для группы 1 и группы 2 характеризовались следующими значениями: смерть в стационаре – 2/76 (2,6%) и 1/76 (1,3%) случаев, на 28 день – 3/76 (3,9%) и 2/76 (2,6%) случаев, на 90 день – 5/76 (6,6%) и 4/76 (5,3%) случаев, на 180 день – 8/76 (10,5%) и 9/76 (11,8%) случаев соответственно.

Результаты оценки остальных конечных точек, предусмотренных протоколом второго этапа исследования, представлены в таблице 54.

Таблица 54

Показатели оценки вторичных конечных точек исследования

Конечная точка	Группа 1	Группа 2	*p*
Развитие осложнений, N (%)	20 (26,3)	22 (28,9)	>0,05
Перевод в ОРИТ, N (%)	1 (1,3)	1 (1,3)	>0,05
Повторная госпитализация по поводу ВП и/или декомпенсации ХСН, N (%)	5 (6,6)	6 (7,9)	>0,05
Длительность госпитализации, сутки	11,0 (10,0;12,0)	11,0 (10,0;12,0)	>0,05

Таким образом, по всем указанным в таблице 51 конечным точкам статистически достоверных различий между группами выявлено не было.

3.3. Результаты проспективного исследования структуры возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных больных с сопутствующей сердечной недостаточностью

Набор пациентов для этиологической верификации ВП на фоне ХСН осуществлялся при выполнении как первой, так и второй части работы, а также во временном промежутке между ними. Именно по этой причине описание результатов микробиологических исследований вынесено в отдельный раздел главы 3. Корректное решение данной задачи требовало избирательного включения лиц с наибольшей вероятностью диагноза пневмонии. Таким образом, была сформирована отдельная субпопуляция больных ВП, возникшей на фоне сопутствующей ХСН, у которых использовался спектр описанных в главе 2 микробиологических исследований с целью выявления возбудителей пневмонии, характерных для данной категории пациентов.

Рассматриваемая когорта включала 50 человек, средний возраст которых составил 72,20±9,48 лет. Исходные демографические, анамнестические и клинические характеристики рассматриваемой популяции представлены в таблице 55.

В исследуемой группе преобладали больные с умеренно выраженными проявлениями ХСН (II ФК). Подавляющее большинство пациентов (47/50 (94%)) характеризовалось нетяжелым течением пневмонии.

При оценке рентгенологической картины ВП монолобарное поражение паренхимы легких регистрировалось практически с той же частотой, что би- и мультиилобарное: 24/50 (48%) и 26/50 (52%) случаев соответственно. При локализации воспалительного процесса в одной доле правосторонняя инфильтрация выявлялась в 15/50 (30%) случаев, левосторонняя – в 11/50 (22%) случаев. Альвеолярный тип пневмонической инфильтрации регистрировался у 30/50 (60%) пациентов, интерстициальный – у 16/50 (32%), инфильтративные изменения обоих типов – у 4/50 (8%). Скопление жидкости в плевральной

полости определялось у трети больных. При этом односторонний экссудативный плеврит/гидроторакс выявлялся чаще, чем двусторонний: 11/50 (22%) и 6/50 (12%) случаев соответственно.

Таблица 55

Исходные характеристики больных ВП и ХСН, включенных в микробиологическое исследование

Характеристика		Количество (N)	Удельный вес (%)
Женщины		27	54
Мужчины		23	46
ФК ХСН	II	34	68
	III	12	24
	IV	4	8
Локализация пневмонической инфильтрации	более одной доли	24	48
	правая верхняя доля	4	8
	средняя доля	3	6
	правая нижняя доля	8	16
	левая верхняя доля	5	10
	левая нижняя для	6	12
Наличие плеврита/гидроторакса		17	34
Локализация плеврита/ гидроторакса	правосторонний	8	16
	левосторонний	3	6
	двусторонний	6	12

Никому из пациентов на догоспитальном этапе системная АБТ не назначалась, получение биологических образцов мокроты и крови для культурального исследования осуществлялось до введения первой дозы АМП в стационаре.

Частота применения и эффективность различных методов микробиологической диагностики представлены в таблице 56.

Таблица 56

Частота применения и эффективность различных методов микробиологической диагностики ВП на фоне ХСН

Метод	Частота применения		Положительный результат		Отрицательный результат	
	N	%	N	%	N	%
Бактериоскопия, культуральное исследование мокроты	23	46	9	39,1	14	60,8
Культуральное исследование крови	8	16	0	0	8	100
Исследование мокроты методом ПЦР	16	32	12	75	4	26,7
Исследование орофарингеального образца методом ПЦР	11	22	7	63,6	4	36,4
Исследование крови методом ПЦР	26	52	0	0	26	100
Определение антигена *S. pneumoniae* в моче	47	94	14	29,8	33	70,2
Определение антигена *L. pneumophila* в моче	30	60	0	0	30	100

Согласно данным таблицы самым распространенным микробиологическим методом в проведенной нами работе оказалось определение растворимого антигена *S. pneumoniae* в моче (выполнено у 94% больных), а наиболее результативным – ПЦР-исследование мокроты (положительный результат получен в 75% случаев).

Следует подчеркнуть, что при интерпретации этиологической структуры ВП учитывались только результаты ПЦР-диагностики на наличие атипичных

бактериальных возбудителей (*M. pneumoniae, C. pneumoniae*) и респиратоных вирусов (в мокроте), что соответствует российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых [18]. В тоже время, было проведено сопоставление результатов идентификации «типичных» возбудителей (*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*) различными методами (культуральная диагностика, экспресс-тесты, ПЦР) для оценки перспектив повышения эффективности этиологической диагностики ВП у данной категории пациентов.

С учетом изложенного выше подхода, этиологический диагноз ВП у пациентов с ХСН был верифицирован в 23/50 (46%) случаев. Структура возбудителей пневмонии у данной категории больных представлена на рис. 51.

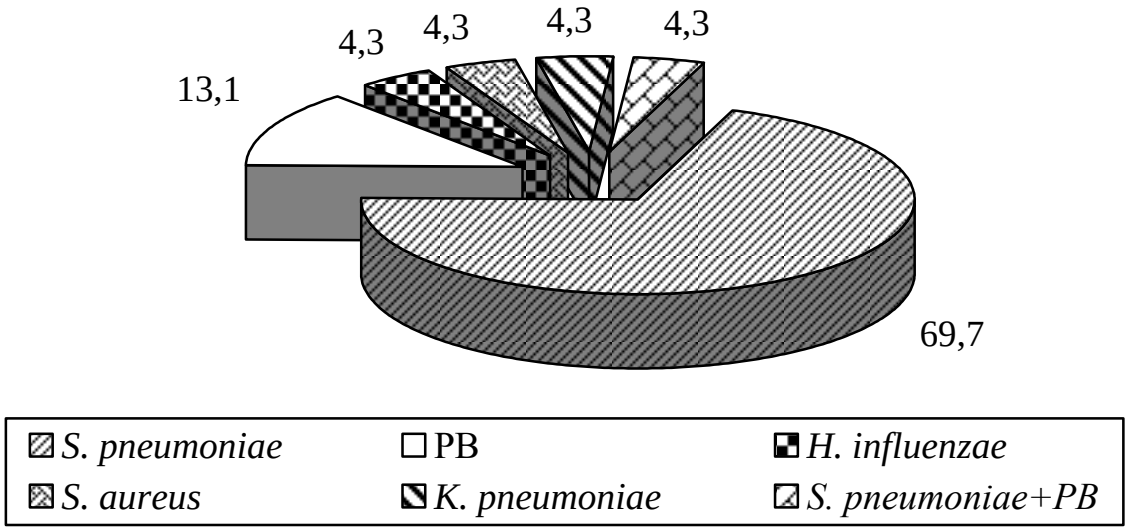

Рис. 51. Структура возбудителей ВП у пациентов с ХСН (% случаев, N=23)

Примечание: РВ – респираторные вирусы

Наиболее частыми возбудителями ВП у пациентов с ХСН оказались *S. pneumoniae* и респираторные вирусы, среди которых в мокроте были идентифицированы метапневмовирус (1 случай), коронавирус (1 случай, в сочетании с 7 lg ДНК *S. pneumoniae* и 8 lg ДНК *H. influenzae*) и вирус парагриппа человека тип 3 (1 случай, в ассоциации с 7 lg ДНК *S. pneumoniae*).

Дополнительно при исследовании мазков из ротоголотки у трех пациентов были выявлены риновирусы (в одном случае в сочетании с 4 lg ДНК

S. pneumoniae и 5 lg *H. influenzae*), и вирус парагриппа человека тип 3 (1 случай, в ассоциации с 8 lg ДНК *S. pneumoniae*). Случаи идентификации респираторных вирусов в орофарингеальных образцах не рассматривались в качестве вероятных возбудителей ВП в изучаемой субпопуляции больных, однако могли свидетельствовать о ко-инфекции нижних дыхательных путей.

Таким образом, на долю пневмококка и респираторных вирусов (в виде моноинфекции и ассоциации) приходилось 87,1% случаев пневмонии установленной этиологии. *H. influenzae*, *S. aureus*, энтеробактерии (*K. pneumoniae*) идентифицировались редко.

Несмотря на то, что детекция «типичных» возбудителей в респираторных образцах методом ПЦР не учитывалась, полные результаты ПЦР-диагностики могут представлять определенный интерес и отражены в таблице 57.

Таблица 57

Частота выявления различных микроорганизмов при ПЦР-исследовании респираторных образцов (N=19)

Наименование микроорганизма	Частота выявления		Исследуемый субстрат			
			мокрота		ОФО	
	N	%	N	%	N	%
S. pneumoniae	4	21,1	3	75	1	25
H. influenzae	2	10,5	2	100	0	0
S. aureus	3	15,8	2	66,7	1	33,3
РВ	3	15,8	1	33,3	2	66,7
S. pneumoniae+*H. influenzae*	1	5,3	0	0	1	100
S. pneumoniae+*S. aureus*	2	10,5	2	100	0	0
S. pneumoniae+РВ	2	10,5	1	50	1	50
S. pneumoniae+*H. influenzae*+РВ	2	10,5	1	50	1	50

Обозначения: РВ – респираторные вирусы;

ОФО – орофарингеальный образец

Данные таблицы также свидетельствуют о высокой частоте выявления в респираторных образцах *S. pneumoniae* и респираторных вирусов, суммарная частота идентификации которых составила 73,6%.

В таблице 58 представлен анализ соответствия результатов различных микробиологических методов при выявлении «типичных» бактериальных возбудителей ВП – *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*.

Таблица 58

Соответствие результатов различных микробиологических методов при выявлении «типичных» бактериальных возбудителей ВП

Возбудитель/ методы диагностики		*S. pneumoniae*	*S. aureus*	*H. influenzae*
КИ + ЭМ (N=18)	КИ(+)/ЭМ(+)	3	–	–
	КИ(–)/ЭМ(–)	14	–	–
	КИ(+)/ЭМ(–)	1	–	–
	КИ(–)/ЭМ(+)	0	–	–
КИ + ПЦР мокроты (N=16)	КИ(+)/ПЦР(+)	3	1	0
	КИ(–)/ПЦР(–)	9	12	13
	КИ(+)/ПЦР(–)	0	0	0
	КИ(–)/ПЦР(+)	4	3	3
ЭМ + ПЦР мокроты (N=16)	ЭМ(+)/ПЦР(+)	2	–	–
	ЭМ(–)/ПЦР(–)	9	–	–
	ЭМ(+)/ПЦР(–)	0	–	–
	ЭМ(–)/ПЦР(+)	5	–	–

Обозначения: КИ – культуральное исследование
ЭМ – экспресс-метод

Таким образом, ДНК *S. pneumoniae* выявлялась у 3 больных с положительным результатом культурального исследования и у 2 – с пневмококковой антигенурией. В случае отрицательных результатов данных исследований ДНК пневмококка методом ПЦР выявлялась у 5 пациентов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Когортное проспективное исследование диагностической ценности сывороточных биомаркеров у лиц с сердечной недостаточностью и подозрением на внебольничную пневмонию

Развитие пневмонии на фоне недостаточности кровообращения является нередким в рутинной клинической практике. При анализе анамнестических данных 194 пожилых больных ВП (средний возраст 80,3±8,5 лет), находящихся на стационарном лечении, ХСН была зарегистрирована в 32% случаев [328]. Сочетание данных заболеваний типично именно для пациентов старших возрастных групп, что обусловлено особенностями эпидемиологии недостаточности кровообращения, частота выявления которой увеличивается по мере старения населения и максимальна среди респондентов 60-80 лет (65% всех случаев) [45, 341]. Наше исследование подтвердило данную тенденцию: средний возраст больных в обеих группах практически совпадал и соответствовал 77-78 годам. Заметное преобладание женщин в рассматриваемой выборке (46/70 (66%)), вероятно, также было ассоциировано с доказанными гендерными различиями в субпопуляции лиц с ХСН: за счет более низкой продолжительности жизни доля мужчин в ней существенно меньше [45].

Как и большинство других сопутствующих заболеваний, ХСН является предиктором более тяжелого течения ВП и ухудшает прогноз, особенно у лиц старших возрастных групп [105, 220, 331]. В свою очередь, ВП позиционируется в качестве патологического состояния, коморбидного синдрому ХСН, которое способствует клинической манифестации последнего, повышает вероятность госпитализации и увеличивает риск летальности [296].

В нашем исследовании у большинства пациентов с пневмонией и другими ИДП отмечались клинические признаки декомпенсации сопутствующей недостаточности кровообращения, что во многом послужило

непосредственной причиной их обращения за неотложной медицинской помощью и показанием для направления в стационар. В ряде случаев манифестация симптомов ХСН превалировала над проявлениями основного заболевания, выступая в роли фактора, определяющего необходимость экстренной госпитализации.

Факт взаимного отягощения течения обоих заболеваний подтверждался также анамнестическими данными. Большинство пациентов, включенных в исследование, отмечало в среднем 1-2 эпизода декомпенсации недостаточности кровообращения в течение последних 12 месяцев. С другой стороны, более чем у 20% больных данный эпизод ВП являлся повторным в текущем году.

Курение (в настоящее время или в анамнезе жизни) как дополнительный фактор риска любой патологии сердечно-сосудистой и дыхательной системы регистрировалось у 15,7% больных. Столь низкий показатель никотиновой зависимости объяснялся гендерными различиями в исследуемой субпопуляции. При пересчете для мужской части выборки данный индекс возрастал до 45,8%.

Начало развития кардиальной дисфункции с учетом средней длительности анамнеза заболевания (5 лет) и возраста больных находилось в пределах периода максимальной ее выявляемости (60-80 лет). Соотношение случаев умеренно выраженной (II ФК) и тяжелой (III-IV ФК) ХСН в изучаемой когорте лиц составило 1,17 и совпадало с результатом популяционного исследования, выполненного в России, в котором данный показатель соответствовал 1,14 [45].

Несмотря на то, что лечение пациентов проводилось преимущественно в специализированных стационарах (терапевтический, пульмонологический, кардиологический), часть из них первично госпитализировалась в непрофильные отделения (в частности, в гастроэнтерологическое и эндокринологическое). Данный факт объяснялся проблемами организационного характера (отсутствие свободных мест, некорректная маршрутизация) или особенностями эпидемиологической обстановки (высокая заболеваемость гриппом и другими ОРВИ).

Завершая анализ клинико-анамнестических характеристик рассматриваемой субпопуляции пациентов, отдельно следует остановиться на продолжительности их госпитализации. Согласно результатам нашего исследования сроки пребывания в стационаре как больных с ВП, так и лиц с другими ИДП, возникшими на фоне ХСН, существенно не различались и составляли в среднем 11-12 дней. Однако практически полное совпадение по данному показателю не может свидетельствовать об идентичности потенциальных рисков в оценке течения, прогноза и исхода изучаемых заболеваний в обеих группах. Как уже упоминалось выше, сочетание ВП и ХСН является гораздо более серьезной во всех отношениях клинической ситуацией. Сопоставимая продолжительность госпитализации в данном случае объясняется дизайном проводимого исследования, а точнее общепринятыми в некоторых МЛПУ (преимущественно в КБСМП) стандартами пребывания пациента в отделении вне зависимости от нозологии и динамики состояния, которые собственно и лимитированы 10-12 днями. Согласно этим стандартам, после истечения выше указанного срока лица, требовавшие дальнейшего наблюдения, обследования и лечения в условиях стационара, переводились в профильные отделения (пульмонологическое, кардиологическое) другого МЛПУ. Соответственно, дополнительные койко-дни госпитализации этих больных в проводимом нами исследовании не учитывалась.

При раздельном анализе по группам было выявлено, что продолжительность стационарного лечения пациентов с подтвержденной ВП в СОКБ достоверно превышала таковую для КБСМП. Полученные результаты подтверждали описанные выше стандарты рутинной практики, так как несколько более длительная госпитализация больных данного профиля в СОКБ, вероятно, была оправдана с клинической точки зрения и не лимитировалась необходимостью их перевода в другие отделения. С другой стороны, сопоставимые сроки стационарного лечения в обоих МЛПУ при декомпенсации недостаточности кровообращения без пневмонии могли

свидетельствовать о целесообразности использования подобной тактики в рассматриваемой субпопуляции пациентов.

Значительное преобладание в общей когорте больных, течение ВП/ИДП у которых при первичном осмотре было расценено как нетяжелое (95,7%), объяснялось как принципами госпитализации в базовых стационарах, так и дизайном самого исследования. Так, в соответствии со стандартами рутинной клинической практики, регламентируемыми администрацией КБСМП и СОКБ, всем лицам с предварительным диагнозом ВП (независимо от тяжести ее течения) в случае обращения в соответствующее МЛПУ предлагалось обследование и лечение в условиях стационара. С другой стороны, в исследование исходно планировалось включать пациентов, ожидаемая продолжительность жизни которых потенциально должна была превышать период последующего наблюдения с целью полного выполнения запланированного протокола. Соответственно, подобный подход, как правило, автоматически исключал из изучаемой субпопуляции больных в тяжелом (критическом) состоянии.

Проблема диагностики ВП у пациентов с ХСН во многом объясняется сложностями в оценке генеза типичных жалоб, что может существенно затруднять своевременную верификацию ИДП [18]. Поэтому решение задач по дифференцированию кардиальных и респираторных причин одышки и кашля, основанное исключительно на выполнении рутинного клинического алгоритма, нередко сопровождалось диагностическими ошибками [84; 450; 448].

Описанные выше закономерности прослеживались и в нашем исследовании: при сравнительном анализе наиболее распространенных жалоб (кашель, одышка) не было получено статистически значимых различий между пациентами с подтвержденной ВП и другими ИДП, возникшими на фоне ХСН. Следует особо отметить, что одышка, являясь одним из самых серьезных симптомов, отмечалась у всех 70 больных. Периферические отеки также регистрировались с одинаковой частотой у большинства пациентов в обеих

группах как классическое проявление декомпенсированной недостаточности кровообращения.

Наряду с этим обращают на себя внимание медианы значений температуры тела, которые, несмотря на достоверность межгрупповых различий, соответствовали норме. Полученные результаты подтвердили тот факт, что течение респираторных инфекций у пожилых больных зачастую ассоциировано с нормотермией или субфебрилитетом [154].

Перкуссия легких выявляла сходные изменения у пациентов с доказанной ВП и декомпенсацией ХСН без пневмонии, так как не относится к специфичным методам дифференциальной диагностики данных заболеваний.

По результатам аускультации легких также не было получено статистически значимых различий в сравниваемых группах: звуковые феномены, ассоциированные со скоплением в бронхах и альвеолах жидкости (влажные хрипы, крепитация), регистрировались у подавляющего большинства больных. Подобное явление объяснялось аналогичными патогенетическими механизмами развития недостаточности кровообращения и пневмонии, а именно пропотеванием в просвет терминальных отделов нижних дыхательных путей жидкого секрета (транссудата или экссудата), физические свойства которого не влияют на аускультативную картину.

Наконец, при оценке основных показателей жизнедеятельности (ЧСС, ЧДД) по средним величинам, независимо от верификации диагноза пневмонии, были выявлены тахикардия и тахипноэ, что указывало на развитие нарушений респираторной функции и центральной гемодинамики у значительной части пациентов и являлось типичным для течения обоих заболеваний [25].

Отсутствие в обеих группах статистически достоверных различий практически по всем клиническим показателям подтвердило факт, что такие проявления недостаточности кровообращения как одышка (в покое, при физической нагрузке), утомляемость, тахикардия, тахипноэ, хрипы в легких при аускультации, могут быть ассоциированы и с течением ВП [218].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствовали о недостаточной эффективности клинической модели дифференциальной диагностики пневмонии и декомпенсации ХСН, о чем упоминалось в исследованиях других авторов [170, 448, 450].

Назначение в стационаре адекватных режимов системной АБТ и кардиотропной терапии обеспечило положительную динамику всех типичных симптомов у подавляющего большинства больных. Полученные данные подтверждались результатами анализа исходов заболеваний, которые достоверно не отличались в обеих группах. Наиболее часто регистрировалось улучшение состояния, в то же время случаи полного выздоровления были единичными ввиду недостаточно продолжительного периода последующего наблюдения. Относительно низкий удельный вес неблагоприятных исходов (ухудшение, смерть), нетипичный для данной возрастной группы, вероятно, был обусловлен преобладанием в изучаемой популяции лиц с нетяжелым течением заболевания, о чем уже упоминалось выше [87].

Рентгенологическое исследование ОГК по-прежнему является стандартным методом диагностики пневмонии. РГ ОГК в прямой и боковой проекции должна рутинно выполняться всем лицам с подозрением на ВП независимо от возраста, клинической картины, физического статуса и результатов лабораторной диагностики [18]. В то же время M. Kanwar и соавт. продемонстрировали, что удельный вес негативного результата рентгенологического исследования у больных старше 20 лет, госпитализированных в отделения интенсивной терапии с предположительным клиническим диагнозом пневмонии, составлял 20,6-28,5%, тогда как выявление на снимках несомненной пневмонической инфильтрации имело место лишь у 40,8-55,3% включенных в исследование. В течение пребывания в стационаре (на момент выписки) ВП была окончательно установлена в 58,9-75,9% случаев [308].

Следует отметить, что с возрастом риск гипердиагностики данного заболевания, верифицированного на основании одного клинического

обследования, существенного возрастал, что особенно характерно для субпопуляции пожилых [324]. Кроме того, недостаточно высокая чувствительность и специфичность классических приемов перкуссии и аускультации позволяет позиционировать рентгенологическую визуализацию у данного контингента больных как наиболее объективный метод подтверждения самой пневмонии и различных ее осложнений [288].

В проведенном нами исследовании патологические изменения, полученные при РГ ОГК, были расценены как пневмонические у 86% пациентов, в 14% случаев диагноз основывался на клинических критериях. При этом частота выявления инфильтрации в паренхиме легких была сопоставима в обеих группах с некоторой тенденцией к повышению у лиц с ИДП в сочетании с ХСН. Подобные результаты, вероятно, объяснялись тем, что рентгенологическая картина центрального или периферического типа кардиогенного застоя за счет эффекта наслоения теней могла «маскировать» пневмонические изменения, либо, напротив, способствовала гипердиагностике ВП.

Представленные нами данные согласовывались с полученными Y.J. Lee и соавт. в ретроспективном исследовании, включавшем 110 пациентов с впервые выявленными двусторонними инфильтратами легочной ткани (при исключении случаев первичного и метастатического рака легких и нейтропении). Авторами было показано, что у 54,5% (60/110) больных эти изменения были обусловлены венозным «застоем» в малом круге кровообращения вследствие ХСН, а у 45,5% (50/110) – некардиогенными (респираторными) причинами, самой частой из которых являлась ВП (80% (40/50)) [339].

При сопоставлении данных РГ ОГК и МСКТ ОГК (как эталонного метода верификации ВП) в сравниваемых группах совпадение результатов обоих методов исследования было получено в 44,3% случаев: подтверждение пневмонии – в 40%, исключение – в 4,3%. Расхождение рентгенологического диагноза имело место у 55,7% пациентов: гипердиагностика заболевания (положительный результат РГ ОГК/отрицательный результат МСКТ ОГК)

отмечалась в 45,7% случаев, гиподиагностика ВП (отрицательный результат РГ ОГК/положительный результат МСКТ ОГК) – в 10%. В группе больных с подтвержденной обоими методами пневмонией совпадение по типу выявляемой пневмонической инфильтрации (альвеолярная или интерстициальная), наличию плеврального выпота и его локализации отмечалось более чем в 70% случаев. Однако при оценке локализации патологического процесса частота диагностических ошибок превышала 50%, что соответствовало данным других авторов, полученных при сопоставлении двух методов рентгенологической верификации ВП [50].

Таким образом, использование стандартной РГ ОГК в рутинном алгоритме выявления ВП при наличии сопутствующей ХСН недостаточно эффективно вследствие невысокого уровня специфичности метода у данной категории пациентов. С другой стороны, обязательное выполнение МСКТ ОГК не может рассматриваться в качестве исходной альтернативы низкодозовому рентгенографическому исследованию ввиду высокой лучевой нагрузки на организм, сложностей технического и организационного характера, а также значительных финансовых затрат на выполнение процедуры. Решение вопроса о проведении МСКТ ОГК должно носить индивидуальный характер в каждой конкретной клинической ситуации и, вероятно, более целесообразно в случаях сомнительного диагноза ВП, а также осложненного и прогрессирующего течения заболевания.

Эхокардиографическое исследование не входит в алгоритм верификации пневмонии, однако является обязательным для подтверждения и оценки динамики течения ХСН [18, 45]. Диагностическая ценность данного метода теоретически могла бы состоять в исключении кардиогенных причин неуточненных респираторных жалоб (кашля, одышки) у экстренно госпитализируемых пациентов на основании выявления нормальной ФВ ЛЖ [339]. В то же время высокий удельный вес среди больных с недостаточностью кровообращения лиц, имеющих ССФЛЖ (около 50%), снижает эффективность ЭхоКГ даже в столь узком аспекте дифференциальной диагностики ввиду

трудоемкой в ряде случаев верификации ДДЛЖ и, соответственно, подтверждения этого типа ХСН [82]. При интерпретации данных эхокардиографического исследования в нашей работе использовалось традиционное для современной кардиологии разделение пациентов на две группы в зависимости от характеристик систолической функции левого желудочка: с СДЛЖ и с ССФЛЖ (то есть, с доказанной ДДЛЖ).

Результаты анализа показателей ЭхоКГ, выполненного исходно, соответствовали первичному диагнозу ХСН, однако свидетельствовали об отсутствии существенного влияния ВП/ИДП на выраженность кардиальной дисфункции как у пациентов с СДЛЖ, так и у больных с ССФЛЖ в обеих группах. Данный факт исключал возможность использования этого рутинного метода в алгоритме дифференциальной диагностики ВП и других ИДП у лиц с ХСН, что оказалось вполне закономерным.

Статистически значимая положительная динамика основных параметров ЭхоКГ на фоне адекватной терапии в условиях стационара, полученная через 4-6 недель (на Визите3), свидетельствовала о наличии декомпенсации ХСН у большинства лиц, включенных в исследование, на момент госпитализации в стационар. Так, у больных с СДЛЖ обеих групп, а также у пациентов с ВП и ХСН, ассоциированной с изолированной ДДЛЖ, после лечения отмечалось достоверное повышение ФВ ЛЖ, а также снижение СДЛА и объема ПВ. Динамика исследуемых показателей у лиц с ССФЛЖ из группы 2 оказалась статистически незначимой, что могло быть связано с малым объемом выборки.

Рутинная лабораторная диагностика ВП на фоне ХСН также сопряжена с некоторыми трудностями, так как у пациентов старших возрастных групп, к которым относится подавляющее большинство лиц с недостаточностью кровообращения, зачастую отмечается снижение иммунной реактивности [127, 133]. К одним из ее критериев относится системный воспалительный ответ, о чем уже упоминалось выше [155]. По данным ряда авторов, у пожилых больных с различной коморбидной патологией при развитии пневмонии отмечалась значительная вариабельность показателей лейкограммы, при этом

клинически значимый лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево регистрировались лишь в 40-60% случаев [156, 170, 339].

В проведенном нами исследовании не было получено достоверных различий по уровню лейкоцитов периферической крови и их незрелых форм в обеих группах ни на одном из визитов. В то же время у пациентов с подтвержденным методом МСКТ ОГК диагнозом ВП медианы исходного содержания лейкоцитов (8,4 (7; 11,2)×10^9/л) и их предшественников (7,2±4,1%) не достигали пороговых значений системного воспалительного ответа. Полученные данные соответствовали представленным в исследовании T. Maruyama и соавт.: при выполнении общего анализа крови у 47 больных старческого возраста (88,7±2,7 лет) с ВП показатели лейкограммы также не соответствовали уровню системного воспалительного ответа [154].

Следует отметить, что патологические изменения рутинных биохимических показателей, полученные у 34/70 (48,6%) пациентов в общей субпопуляции, были, как правило, ассоциированы с различной коморбидной патологией и непосредственного отношения к течению пневмонии и недостаточности кровообращения не имели.

Описанные выше трудности клинического, инструментального и лабораторного подтверждения ВП на фоне сопутствующей ХСН предполагают использование дополнительных к рутинному алгоритму методов. С целью повышения эффективности верификации пневмонии, особенно в случаях сомнительного диагноза, рядом авторов было предложено определение сывороточных биомаркеров [339, 354]. Однако в большинстве исследований подобного дизайна не учитывалась коморбидная патология, наличие которой могло независимо влиять на полученные результаты. В нашей работе у всех пациентов с ВП и ХСН параллельно оценивался уровень биомаркеров, характеризующих как воспаление (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6, ФНОα), так и кардиальную дисфункцию (МНУП).

С-РБ считается первым из открытых и наиболее изученным биомаркером воспаления. Вероятно, по этой причине определение этого белка относится к

числу наиболее валидированных тестов и широкодоступно в клинической практике, в том числе в России. Следует отметить, что С-РБ – единственный из рассматриваемых биомаркеров, рутинно определяемый количественным методом в стационарах г. Смоленска. По своему патофизиологическому профилю он является ранним неспецифическим, но чувствительным белком острой фазы воспаления, активация синтеза которого характерна для манифестации пневмонии как типичного инфекционного процесса [12].

В проведенном нами исследовании у 97% пациентов с подтвержденной ВП на Визите1 регистрировалось не менее чем двукратное повышение уровня С-РБ сыворотки крови относительно референсных значений (0-8 мг/л), вариабельность этого показателя у разных больных в группе составила от 20 до 200 мг/л. Полученные результаты согласовывались с данными A. Holm и соавт., предложивших значение биомаркера ≥20 мг/л в качестве минимального порогового для предикции рентгенологического диагноза при дифференцировании ВП и других ИДП (чувствительность метода – 73%, специфичность – 65%) [357].

Медиана сывороточной концентрации С-РБ составила 50,0 (35,5; 98,5) мг/л, что в сравнении с данными других авторов являлось относительно низким: как правило, этот показатель при системной бактериальной инфекции превышал 100 мг/л [12]. Возможно, данный факт был обусловлен физиологическими особенностями изучаемого контингента больных, а именно возрастной дисрегуляцией про- и противовоспалительных медиаторов и, как следствие, нарушением синтеза биомаркера в гепатоцитах. Альтернативное объяснение этого феномена могло быть связано со стимулирующим влиянием ХСН на базальную продукцию С-РБ в здоровом организме с последующим истощением его индуцибельной секреции в ответ на воздействие инфекционного агента при развитии пневмонии. С другой стороны, некоторыми авторами также были получены невысокие средние значения биомаркера в когортах пациентов с ВП без каких-либо отличительных демографических и анамнестических характеристик [327, 451].

При оценке С-РБ в динамике на Визите2 (10-14 день от начала заболевания) уровень его достоверно снижался по сравнению с Визитом1, при этом вариабельность показателя в группе составила 3-108 мг/л (медиана – 19,0 (9,0; 36,8) мг/л). Следует отметить, что у 24% больных сывороточная концентрация биомаркера достигала референсной. Полученные результаты соответствовали описанным в литературе патофизиологическим свойствам искомого белка, для которого характерна пиковая гиперсекреция в течение первых 1,5-2 суток от момента инициации инфекционного процесса с последующим постепенным уменьшением его продукции при устранении стимулирующего влияния [411].

По данным некоторых авторов, быстрая динамика уровня С-РБ в процессе лечения являлась прогностически благоприятной [152] Напротив, нарастание сывороточной концентрации С-РБ или недостаточное ее уменьшение при последовательных серийных измерениях рассматривалось у лиц с ВП в качестве предиктора летального исхода и/или ТН [142, 250].

Описанные выше факты подтвердились и в нашей работе: все 34 больных, прошедшие процедуру Визита2, имели благоприятный прогноз по показателю 30-дневной летальности от любых причин. Обусловленная ВП смерть единственной пациентки, включенной в исследование, произошла через 5 суток от момента госпитализации (то есть до повторного определения биомаркеров).

На Визите3 (через 28-42 суток от начала ВП) выявленное ранее снижение сывороточных концентраций С-РБ сохранялось и было статистически значимым относительно предшествующих визитов. Минимальный уровень данного белка по результатам анализа составил 1 мг/л, максимальный – 50 мг/л, у 29% больных содержание его нормализовалось (то есть, не превышало 8 мг/л). Следует отметить, что полученная динамика С-РБ при попарном сравнении Визита2 и Визита3 оказалась гораздо менее выраженной, чем при сопоставлении Визита1 и Визита2 (2,0 (-4,0; 18,5) мг/л и 36,0 (7,0; 84,0) мг/л), что объяснялось снижением содержания биомаркера в сыворотке крови в

геометрической прогрессии и пропорциональным уменьшением его абсолютных значений относительно точки пиковой концентрации [411]. Тем не менее, несмотря на описанные выше закономерности, у 71% пациентов уровень С-РБ превышал порог референсного интервала, равно как и его медиана (15,0 (8,0; 18,5) мг/л). Возможно, данный феномен был связан с неполной восстановлением физиологического профиля секреции белков острой фазы воспаления в период реконвалесценции ВП. С другой стороны, с учетом достаточно продолжительного периода последующего наблюдения (1-1,5 месяца) и клинического излеченности больных от пневмонии, полученные результаты могли быть обусловлены влиянием сопутствующей ХСН на продукцию С-РБ, что будет рассмотрено ниже.

Валидация высокочувствительного количественного метода определения С-РБ с нижней границей детекции 0,5 мг/л открыло принципиально новые перспективы для его применения в диагностике заболеваний, не ассоциированных непосредственно с бактериальным воспалением, одним из которых является ХСН [12]. Повышение сывороточного уровня биомаркера регистрировалось рядом авторов в вариабельных по дизайну исследованиях, согласно результатам которых, данный параметр в различных субпопуляциях больных с ХСН колебался от 1 мг/л до 28,5 мг/л [147, 326].

При определении С-РБ на Визите1, то есть при декомпенсации ХСН, выявленной у большинства исследуемых, его медиана составила 15,0 (9,5; 25,0) мг/л, что укладывалось в указанный диапазон. Содержание биомаркера в сыворотке крови у отдельных пациентов группы сравнения варьировалось от 3 мг/л до 62 мг/л и лишь в 17% случаев соответствовало референсным показателям.

Патогенетические механизмы повышения сывороточных концентраций С-РБ при недостаточности кровообращения, вероятно, не изучены, так как в доступной литературе подобная информация практически не представлена. Возможно, данный феномен является вторичным и опосредован влиянием других биологически активных молекул. Согласно «цитокиновой теории» ХСН,

ее прогрессирование в определенной степени связано с гиперсекрецией некоторых интерлейкинов (преимущественно ИЛ-1, ИЛ-6) и ФНОα, которые не только усугубляют имеющиеся гемодинамические нарушения, но и обладают прямым кардиотоксическим действием. Избыточное поступление в системный кровоток цитокинов, индуцирующих синтез С-РБ в печени, возможно, дополнительно способствует повышению его базовой концентрации, что и было зарегистрировано в выполненном нами исследовании [130].

Выраженная вариабельность искомого показателя при отсутствии бактериальной инфекции могла быть обусловлена, во-первых, различной степенью декомпенсации ХСН у отдельных лиц, а во-вторых, наличием других ИДП преимущественно вирусной этиологии, которые регистрировались исходно у большинства пациентов и потенциально были способны повышать уровень биомаркера в пределах 20 мг/л [12].

На Визите2 концентрация С-РБ достоверно снижалась по сравнению с предыдущим визитом, однако оставалась незначительно повышенной (8,5 (5,0; 16,3) мг/л) с вариабельностью показателя от 2 мг/л до 40 мг/л. При этом уровень биомаркера нормализовался у 50% больных Данную динамику следует считать вполне закономерной, так как у всех пациентов на фоне проводимого лечения течение ХСН стало относительно компенсированным. Кроме того, нивелировалось влияние на данный показатель ОРВИ, симптомы которых полностью разрешились у большинства исследуемых.

Статистически значимая динамика уровня С-РБ на Визите3 относительно Визита2 отсутствовала (медиана – 8,0 (4,0; 18,0) мг/л). Снижение показателя в паре Визит2-Визит3 составило лишь 1,0 (-4,0; 4,3) мг/л по сравнению с -6,5 (-0,8; 11,5) мг/л для категории Визит1-Визит2. Практически не изменилась вариабельность значений биомаркера (минимальное – 1 мг/л, максимальное – 40 мг/л) и частота выявления нормального профиля секреции белка (53% случаев).

Столь незначительное изменение сывороточных концентраций С-РБ после выписки из стационара, возможно, связано с отменой интенсивной

терапии декомпенсации ХСН, проводимой в период госпитализации, которая включала парентеральное введение высоких доз петлевых диуретиков, сердечных гликозидов, нитратов, и назначением стандартного базисного лечения недостаточности кровообращения таблетированными препаратами без контроля комплаентности.

Уровень биомаркера, зарегистрированный на Визите3, вероятно, следует расценивать как базальный для относительной компенсации ХСН. Соответствие данного показателя верхней границе референсного интервала, полученное в нашей работе, укладывлась в общепринятые представления о влиянии данного синдрома на секрецию С-РБ [41, 75, 254].

ПКТ, наряду с С-РБ, традиционно рассматривается в качестве «эталонного» биомаркера бактериального воспаления [379]. Несмотря на разработку ряда коммерческих тестов, его количественное определение не нашло столь широкого применения в рутинной клинической практике, по крайней мере, в МЛПУ нашей страны. Этот факт, вероятно, обусловлен на порядок более высокой стоимостью данного исследования по сравнению с С-РБ.

Основной патофизиологической особенностью ПКТ является значительное увеличение его уровня в сыворотке крови при развитии острых генерализованных бактериальных инфекций. В отличие от других биомаркеров воспаления, клинически значимая гиперсекреция ПКТ регистрируется уже в течение двух часов от инициации стимулирующего воздействия. Кроме того, повышение его сывороточных концентраций не характерно для локальных или персистирующих воспалительных процессов, а также для заболеваний вирусной этиологии [236, 291].

В проведенном нами исследовании в группе пациентов с ХСН и подтвержденной ВП уровень ПКТ в сыворотке крови на Визите1 составил 0,10 (0,05; 0,54) нг/мл (референсные значения – <0,1 нг/мл). Выявленное незначительное повышение концентрации биомаркера соответствовало низкому риску системной инфекции (возможной локальной инфекции)

согласно градации, представленной в описании методики его определения. Минимальное значение уровня ПКТ в выборке составило <0,05 нг/мл, максимальное – 36,44 нг/мл.

Гиперпродукция ПКТ, ассоциированная с развитием пневмонии как типичной острой инфекции преимущественно бактериальной этиологии, регистрировалась во многих исследованиях. Однако полученные результаты существенно различались у отдельных авторов, составляя от 0,2 (0,02-0,78) нг/мл до 4,8±14,54 нг/мл [189, 454]. Столь широкий диапазон полученных значений, возможно, объяснялся особенностями дизайна, в частности, исходными характеристиками включенных пациентов. Тем не менее, в большинстве представленных исследований средняя величина искомого показателя не достигала 1 нг/мл [96, 164, 172, 189, 391]. Таким образом, исходный уровень биомаркера, зарегистрированный в нашей работе, мог расцениваться как характерный, но невысокий для данной нозологии.

Следует отметить, что концентрация ПКТ превышала референсные показатели лишь у 54% больных с подтвержденной ВП. При этом из них низкому риску системной инфекции и возможному наличию локальной бактериальной инфекции (<0,5 нг/мл) соответствовало 26% случаев, возможному наличию системной инфекции (≥0,5 нг/мл – <2 нг/мл) – 11% случаев, высокому риску системной инфекции (≥2 нг/мл – <10 нг/мл) – 8,5% случаев, несомненной системной инфекции/сепсису (≥10 нг/мл) – 8,5% случаев.

Полученные результаты, с одной стороны, могли свидетельствовать о высокой распространенности при пневмонии инфекции локального характера в общей популяции, что подтверждалось исследованиями других авторов. С другой стороны, выявление низкого риска генерализации инфекционного процесса в конкретной выборке пожилых больных с ВП, возможно, было обусловлено явным преобладанием в ней лиц с нетяжелым течением заболевания (>90%), о чем упоминалось ранее. Однако в любом случае выраженная вариабельность исходных сывороточных концентраций ПКТ

оказывает влияние на его диагностическую ценность у рассматриваемого контингента пациентов.

При повторном определении биомаркера на Визите2 отмечалось многократное снижение его сывороточных концентраций (на 90% по средним величинам), что соответствовало результатам других исследований. По данным большинства авторов, для ПКТ характерна более быстрая динамика на фоне адекватной терапии ВП (по сравнению с белками острой фазы воспаления), которая на третьи сутки могла составлять от 25% до 50%, а на пятые – превышать 80% [152, 409, 452]. Вариабельность показателя при медиане 0,05 (0,05; 0,10) нг/мл составила от <0,05 нг/мл до 3,06 нг/мл, при этом повышенные сывороточные концентрации ПКТ на Визите2 отмечались только у 26% больных.

Полученные нами данные косвенно подтвердили тот факт, что с учетом хорошей воспроизводимости результатов серийного определения уровня ПКТ в сыворотке крови и их корреляции с клиническими параметрами, динамика биомаркера может использоваться в качестве дополнительного критерия при решении вопроса о необходимости пролонгации/отмены системной АБТ у больных с ВП [291].

На Визите3 регистрировалось дальнейшее снижение уровня ПКТ, который достигал референсных значений у подавляющего большинства пациентов (97%). Содержание биомаркера в сыворотке крови у отдельных больных варьировалось от <0,05 нг/мл до 0,2 нг/мл (медиана – 0,05 (0,05; 0,05) нг/мл). Следует отметить, что динамика искомого показателя по сравнению с Визитом2 была существенно меньше, чем на Визите2 относительно Визита1. Данный факт объяснялся более ранним, в целом, изменением профиля экстратиреоидной секреции ПКТ как в момент инициации острого воспаления, так и в процессе его разрешения [379].

Определение следовых базальных концентраций, соответствующих физиологическому уровню метаболизма данного белка, на момент завершения периода последующего наблюдения свидетельствовало о полном разрешении

острой бактериальной инфекции практически у всех пациентов с ВП через 4-6 недель.

Несмотря на доказанную взаимосвязь ПКТ с развитием системного воспаления бактериальной этиологии, клинически значимое повышение его уровня было выявлено также при некоторых состояниях неинфекционного генеза (как правило, ассоциированных с выраженной органной дисфункцией) [379, 411]. Рядом авторов было продемонстрировано некоторое увеличение сывороточных концентраций данного биомаркера и при ХСН. При этом средние значения показателя варьировались от минимально (0,13 (0,05-0,22) нг/мл) до умеренно повышенных (1,3 (0,89-1,8) нг/мл) [348, 354].

В то же время, в других исследованиях содержание ПКТ в сыворотке крови больных ХСН не превышало 0,1 нг/мл, то есть соответствовало референсным величинам [116, 212, 450]. Аналогичные данные были получены и в нашей работе: на Визите1 в группе пациентов с недостаточностью кровообращения без ВП уровень ПКТ составил 0,05 (0,05; 0,05) нг/м, варьируясь от <0,05 нг/мл до 0,13 нг/мл. У абсолютного большинства больных (34/35 (97%)) искомый показатель был ниже 0,1 нг/мл.

Столь неоднозначные результаты могли быть обусловлены различиями в исходных характеристиках пациентов с ХСН, включенных в исследования. Согласно представленным в литературе данным, повышение уровня ПКТ прямо пропорционально степени тяжести и декомпенсации недостаточности кровообращения [354]. В частности, максимальные концентрации биомаркера регистрировались исключительно при выраженной СДЛЖ и кардиогенном шоке [336, 348]. Именно преобладание в изучаемом контингенте лиц с критическим нарушением сократительной функции миокарда, возможно, объясняло статистически достоверное повышение уровня биомаркера, полученное некоторыми авторами. Напротив, в проведенном нами исследовании, 11% больных имели ССФЛЖ, а у остальных 89% пациентов с СДЛЖ медиана ФВ ЛЖ (44,0 (40,0; 47,5)%) соответствовала умеренному снижению показателя [45].

При повторном определении биомаркера в сыворотке крови в период последующего наблюдения его уровень не менялся и составил: 0,05 (0,05; 0,05) нг/мл (вариабельность значений от <0,05 нг/мл до 0,3 нг/мл) для Визита2 и 0,05 (0,05; 0,05) нг/мл (вариабельность значений от <0,05 нг/мл до 0,09 нг/мл) для Визита3.

Отсутствие статистически достоверной динамики концентраций ПКТ при серийных измерениях у больных с ХСН на фоне специфического лечения соответствовало результатам, полученным другими авторами. По их мнению, этот факт объяснялся низкой чувствительностью данного биомаркера к изменению объемов внутрисосудистой циркуляции и показателей гемодинамики и, как следствие, сохранением исходного уровня его секреции, несмотря на клиническую эффективность проводимой терапии [132, 383].

ИЛ-6 является типичным интерлейкином с провоспалительной активностью. Повышение его сывороточных концентраций характерно для различных инфекционных заболеваний, в том числе, для ВП [416]. Следует отметить, что средний уровень ИЛ-6, зарегистрированный при пневмонии, чрезвычайно варьировался по данным отдельных авторов (от 48 пг/мл до 3569 пг/мл) [116, 427].

Исходное значение этого параметра (Визит1), полученное в нашем исследовании, также существенно превышало показатели здоровых лиц (0-10 пг/мл) и составило 46,1 (21,4; 150,3) пг/мл. Минимальная концентрация ИЛ-6 в группе больных с ВП соответствовала 5,01 пг/мл, максимальная – 359,5 пг/мл. При этом лишь у 2/35 (6%) пациентов выявлялся нормальный уровень биомаркера. Данные результаты полностью согласовывались с приведенными выше сведениями из литературных источников и подтверждали представление об ИЛ-6 как о ведущем медиаторе острой фазы воспаления любой этиологии.

Однако, несмотря на относительно высокую медиану и явное преобладание в исследуемой группе лиц с измененным профилем секреции цитокина, обращало на себя выраженная вариабельность уровня ИЛ-6 в рассматриваемой выборке, что не могло не отразиться на диагностической

эффективности биомаркера даже при достаточно высокой чувствительности метода его определения.

При повторной оценке через 10-14 суток на Визите2 отмечалось многократное снижение сывороточных концентраций ИЛ-6 (до 12,7 (8,1; 20,8) пг/мл) с нормализацией показателя у 41% больных. Вариабельность параметра у отдельных пациентов группы соответствовала минимальному значению 3,64 пг/мл, максимальному – 35,99 пг/мл. Представленные результаты подтвердили данные, полученные другими авторами, свидетельствовавшие о положительной динамике уровня ИЛ-6 у больных с ВП на фоне лечения, которая была прямо пропорциональна степени стабилизации клинического статуса [252, 416, 444]. В частности, в аналогичном по дизайну исследовании M. Schoorl и соавт. содержание биомаркера в сыворотке крови составило 54 (5-568) пг/мл в 1 сутки и 5 (1-113) пг/мл на 14 сутки от начала заболевания после стандартной терапии пневмонии (p=0,006) [444]. Выраженность зарегистрированной динамики также оказалась закономерной, так как для ИЛ-6 типичны более быстрые изменения сывороточных концентраций при реализации реакции иммунного ответа на инфекционное воспаление в отличие от С-РБ, характеризующегося более медленной кинетикой на фоне лечения [416].

При последующем наблюдении на Визите3 уровень ИЛ-6 по сравнению с Визитом2 изменился незначительно и недостоверно. Медиана его составляла 9,3 (7,1; 15,0) пг/мл, вариабельность в группе – от 0,59 пг/мл до 29,3 пг/мл, количество больных, у которых содержание биомаркера в сыворотке крови достигло референсных показателей, превысило 50%.

Минимальное снижение рассматриваемого параметра соответствовало его динамике между Визитом2 и Визитом3 (0,5 (-1,8; 6,3) пг/мл), которая была многократно меньше таковой между Визитом1 и Визитом2 (36,0 (10,6; 116,5) пг/мл). Представленные результаты еще раз подтвердили высокую скорость кинетики данного интерлейкина и реализацию его медиаторной активности преимущественно в острой фазе воспаления, о чем уже упоминалось выше. С другой стороны, регистрация нормальных значений биомаркера у большего

числа пациентов свидетельствовало о полной реконвалесценции после перенесенной бактериальной инфекции, подтвержденной не только клинически, но и на биохимическом уровне.

Следует отметить, что в других исследованиях подобного дизайна средний уровень ИЛ-6 при его серийном определении у лиц с ВП, получавших адекватную терапию, через 14-30 суток также снижался до физиологических значений [416, 444]. Однако сохранение повышенных концентраций биомаркера через 1,5-2 недели и соответствие их верхнему порогу референсного интервала через 1-1,5 месяца от начала заболевания при клинико-рентгенологическом разрешении ВП, полученное в нашей работе, вероятно, было ассоциировано с наличием коморбидного синдрома ХСН.

Роль цитокинов, в том числе ИЛ-6, в реализации молекулярных механизмов кардиальной дисфункции, патогенетически связанных с последующим формированием недостаточности кровообращения, описана давно [318]. Однако диагностическая ценность искомого биомаркера в рассматриваемой субпопуляции пациентов неоднозначна. Данный факт объясняется высокой вариабельностью показателя, продемонстрированной в различных исследованиях. По данным ряда авторов, средний уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больных с ХСН колебался от нормальных значений (2,38 пг/мл) до существенно повышенных (51 пг/мл) [139, 370]. Несмотря на различия в дизайне, полученные результаты являются весьма противоречивыми.

В проведенном нами исследовании исходная (Визит1) концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с недостаточностью кровообращения и другими ИДП, не ассоциированными с ВП, была выше референсных показателей и составила 13,6 (9,5; 25,0) пг/мл (минимальная – 4,22 пг/мл, максимальная – 70,5 пг/мл), что подтверждало описанную выше вариабельность данного параметра. При этом только у 29% больных регистрировались нормальные значения биомаркера.

В большинстве из представленных исследований средние величины, отражавшие содержание ИЛ-6 в сыворотке крови при ХСН, не превышали 10 пг/мл и лишь в нескольких достигали 15 пг/мл [139, 179, 397]. Таким образом, полученные нами результаты оказались в пределах ожидаемых. В то же время на данном этапе работы нельзя было полностью исключить дополнительное влияние на секрецию искомого биомаркера ИДП (преимущественно ОРВИ), которые исходно верифицировались у большинства лиц, включенных в рассматриваемую группу.

Через 10-14 суток (Визит2) отмечалось незначительное, но достоверное снижение уровня ИЛ-6 (до 10,0 (6,4; 16,5) пг/мл). Однако изучаемый параметр по-прежнему характеризовался высокой вариабельностью: минимальное значение в выборке составило 1,18 пг/мл, максимальное – 41,39 пг/мл. При этом у 53% пациентов концентрации биомаркера в сыворотке крови соответствовали референсным показателям.

Следует отметить, что лишь в одной из найденных нами в доступной литературе публикаций динамика данного биомаркера на фоне лечения ХСН оценивалась менее чем через 2 недели. Она имела аналогичную направленность и также оказалась статистически достоверной: с 17,1±5,1 пг/мл до 2,3±0,1 пг/мл (период последующего наблюдения – 10 суток) [395]. Данное исследование, в целом, подтвердило представленные выше результаты, однако в нем обращала на себя внимание полная нормализация исходно повышенного уровня ИЛ-6 по средней величине и ее отклонению, которая не была достигнута в изучаемой нами группе больных с ХСН. Возможно, данный факт объяснялся определенными различиями в подходах к лечению декомпенсированной недостаточности кровообращения, что могло повлиять на динамику биомаркера [15].

На Визите3 уровень ИЛ-6 в сыворотке крови несколько повысился по сравнению с Визитом2 (до 11,2 (6,3; 20,0) пг/мл), однако не достиг исходных значений. Вариабельность показателя в выборке практически не менялась,

составляя от 2,06 пг/мл до 41,26 пг/мл. Удельный вес пациентов с нормальными значениями исследуемого параметра не превышал 50%.

Динамика показателя при сопоставлении визитов составляла: 3,7 (1,1; 13,1) пг/мл (Визит1-Визит2) и -1,0 (-7,3; 3,2) пг/мл (Визит2-Визит3). При этом изменение концентрации биомаркера, выявленное на момент завершения исследования, не было достоверным при сравнении с двумя предыдущими точками его определения. Тем не менее, некоторое нарастание сывороточных концентраций ИЛ-6 по сравнению с Визитом2 могло быть обусловлено завершением стационарного лечения декомпенсации ХСН и переходом на стандартную базисную терапию заболевания.

Необходимо отметить, что доступные в литературе исследования по оценке отдаленной динамики уровня данного биомаркера на внегоспитальном этапе (через 4 недели – 3 месяца) оказались противоречивыми по степени достоверности полученных результатов. Так, Y. Sato и соавт. было продемонстрировано статистически значимое снижение концентраций ИЛ-6 с 15,2±2,5 пг/мл до 5,0±0,7 пг/мл через 3 месяца стандартной терапии недостаточности кровообращения (p<0,0001) [395]. В то же время зарегистрированная T. Peschel и соавт. динамика содержания ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с декомпенсацией ХСН после лечения оказалась недостоверной (с 34,9±2,6 пг/мл до 24,6±2,3 пг/мл, период последующего наблюдения – 29±6 суток) При этом среднее значение показателя при повторном его определении через 4 недели по-прежнему оставалось повышенным, что соответствовало результатам нашей работы [283].

Вероятно, выявленный на Визите3 уровень ИЛ-6 может рассматриваться в качестве базового для изучаемой когорты больных с ХСН в фазе ее субкомпенсации. Однако эффективность данного параметра в прикладном диагностическом аспекте, возможно, будет существенно ограничена вследствие выраженной его вариабельности.

ФНОα, как и ИЛ-6, является многофункциональным провоспалительным цитокином, нарушение регуляции которого характерно для многих

инфекционных и неинфекционных (например, аутоиммунных, онкологических) заболеваний [300]. При определении данного биомаркера у больных с ВП без ранжирования на субпопуляции полученные результаты отличались у отдельных авторов в 7-8 раз. При сравнении с референсными значениями (0-6 пг/мл) зарегистрированные показатели колебались от почти нормальных (7,6 пг/мл) до многократно повышенных (56,1 пг/мл) и характеризовались выраженной вариабельностью [248, 440].

В проведенном нами исследовании на всех этапах определения ФНОα у пациентов с ХСН и подтвержденной ВП его сывороточные концентрации оставались в пределах референсных показателей и составляли: для Визита1 – 1,8 (0,0; 4,3) пг/мл, для Визита2 – 1,6 (0,0; 5,1) пг/мл, для Визита3 – 0,2 (0,0; 3,4) пг/мл. Несмотря на некоторые различия, динамика биомаркера за весь период последующего наблюдения оказалась недостоверной для всех категорий попарного сравнения по визитам.

Наибольшей вариабельностью у отдельных больных в группе 1 характеризовался исходный уровень ФНОα (минимальное значение – 0 пг/мл, максимальное – 33,3 пг/мл), на Визите2 и Визите3 при той же минимальной концентрации биомаркера (то есть ниже порога детекции), его максимальные концентрации достигали 10,3 пг/мл и 9,1 пг/мл соответственно. Наконец, повышенное содержание данного цитокина в сыворотке регистрировалось лишь у 6-12% пациентов в зависимости от очередности визита.

Несмотря на выявление высокой вариабельности ФНОα как показателя инфекционного воспаления, доказанной другими авторами, полученные нами результаты не подтверждали диагностическую ценность искомого биомаркера в рассматриваемой субпопуляции больных ВП. Следует, однако, отметить, что в доступной литературе не было найдено аналогичных по дизайну исследований, включавших определение этого цитокина у пожилых лиц с пневмонией и декомпенсацией сопутствующей ХСН, которые могли бы в той или иной мере соответствовать нашим изысканиям. В то же время, по данным некоторых авторов, наличие другой коморбидной патология (в частности, ХОБЛ) могло

быть ассоциировано с достоверным снижением уровня ФНОα в сыворотке крови у пациентов с ВП [417].

Альтернативное объяснение результатов определения биомаркера в нашем исследовании могло быть связано с низким удельным весом случаев тяжелого течения пневмонии (<10%) в рассматриваемой группе больных, о чем уже упоминалось выше. Так, отдельными авторами была продемонстрирована прямая зависимость (в том числе, положительная корреляционная) между сывороточными концентрациями ФНОα и степенью тяжести заболевания, оцениваемой по различным диагностическим шкалам [325, 404]. А в исследовании Y.L. Lee et и соавт. средний уровень данного биомаркера даже при тяжелой ВП в когорте выживших фактически соответствовал референсным значениям и составил 6,1±5,0 пг/мл [415].

Роль ФНОα в патогенезе ХСН считается доказанной, однако степень его влияния на развитие и прогрессирование заболевания в общей популяции больных окончательно не определена [30, 259, 292]. Возможно, именно этим обусловлена противоречивость представленных в литературе результатов анализа биомаркера в сыворотке крови у пациентов данного профиля. В частности, нормальный и повышенный средний уровень ФНОα у лиц с ХСН регистрировался в исследованиях соответствующего дизайна с одинаковой частотой, варьируясь от 1,3±0,3 пг/мл до 29,6±0,6 пг/мл [230, 283].

При определении данного цитокина в изучаемой нами когорте больных с недостаточностью кровообращения медианы сывороточные концентрации не выходили за пределы референсных значений независимо от степени компенсации ХСН и этапа лечения. Так, на Визите1 уровень ФНОα составил 0,1 (0,0; 2,3) пг/мл, на Визите2 – 0,8 (0,0; 3,8) пг/мл, на Визите3 – 0,4 (0,0; 3,5) пг/мл. При этом все три результата отличались высокими значениями стандартного отклонения, что было обусловлено выраженной вариабельностью параметра у отдельных членов выборки (0-8,11 пг/мл для Визита1, 0-14,74 пг/мл для Визита2 и 0-16,27 для Визита3) и априори негативно влияло на его диагностическую ценность. Из 99 образцов сыворотки, полученных суммарно

по трем точкам анализа крови, лишь в 5 образцах от разных пациентов (5%) регистрировалось повышенное содержание ФНОα. Динамика показателя на фоне стандартной терапии как при выписке, так и через 1-1,5 месяца последующего наблюдения оказалась недостоверной, что соответствовало результатам аналогичных исследований [283, 397].

С учетом изложенного выше, зарегистрированные нами низкие сывороточные концентрации ФНОα у больных с декомпенсацией ХСН до и после лечения соответствовали данным других авторов. Следует отметить, что большинство аналогичных исследований, выявлявших повышенные уровни биомаркера, проводились на специально отобранных когортах лиц, например, в рамках клинических испытаний препаратов для инотропной поддержки. Как правило, в эти группы входили пациенты с выраженной СДЛЖ (ФВ ЛЖ не более 35%), и подобный результат был ожидаемым вследствие доказанной отрицательной корреляции между ФВ ЛЖ и уровнем ФНОα [268, 446].

Наше исследование выполнялось на гетерогенной субпопуляции больных ХСН, включавшей лица как с СДЛЖ (как правило, некритической), так и с ССФЛЖ. Относительно высокие значения ФВ ЛЖ могли объяснять нормальный профиль секреции ФНОα в рассматриваемой группе. Кроме того, по мнению некоторых авторов, повышение уровня данного неспецифичного биомаркера может зависеть не только от наличия и степени тяжести недостаточности кровообращения, а определяться влиянием экстракардиальных факторов (возраст, нутритивный статус, коморбидность и др.), которые также следует учитывать [446].

МНУП, как и остальные представители «семейства» НУП, считается эталонным биомаркером развития и прогрессирования ХСН. Тем не менее, повышение его сывороточных концентраций было продемонстрировано и при других нозологиях [57]. В частности, при ВП, по данным некоторых авторов, средний уровень МНУП колебался от 127±80,6 пг/мл до 273±360 пг/мл, а по результатам других не превышал референсные значения, составляя от 26±14,57 пг/мл до 66 (17-96) пг/мл [103, 116, 294, 460]. Столь явные различия, возможно,

объяснялись наличием в группах сравнения вариабельного количества пациентов с сопутствующей ХСН, что не учитывалось при дальнейшем статистическом анализе.

Дизайн нашего исследования предполагал обязательное включение пациентов с ВП и доказанной ХСН. Медиана сывороточных концентраций МНУП оказалась максимальной на Визите1 (141,2 (51,6; 362,1) пг/мл), что, вероятно, было связано с исходной декомпенсацией ХСН. При повторном анализе уровень биомаркера снижался до 67,2 (33,1; 177,4) пг/мл на Визите2 и 73,0 (35,6; 234,8) пг/мл на Визите3. При этом все полученные показатели превышали рекомендованные экспертами диагностические значения как для острой декомпенсации ХСН (Визит1) – 100 пг/мл, так и для относительно стабильного ее течения (Визит2, Визит3) – 35 пг/мл [91].

На фоне интенсивной терапии отмечалась положительная динамика исследуемого показателя, которая составила 68,5 (4,4; 154,6) пг/мл (Визит1-Визит2), 45,4 (7,8; 147,0) пг/мл (Визит1-Визит3) и 2,71 (-39,44; 26,61) пг/мл (Визит2-Визит3). При этом достоверное снижение уровня биомаркера отмечалось для первых двух категорий сравнения. Следует отметить, что изменение сывороточных концентраций МНУП в данном случае, скорее всего, было обусловлено стабилизацией течения ХСН на фоне интенсивной кардиотропной терапии, а не разрешением ВП.

Аналогичные результаты были получены и в группе пациентов с ХСН и другими ИДП, не ассоциированными с ВП. В течение всего периода наблюдения регистрировался повышенный средний уровень МНУП, который на Визите1 составил 117,6 (47,7; 256,8) пг/мл, на Визите2 – 68,1 (30,3; 190,7) пг/мл, на Визите3 – 72,2 (25,9; 196,2) пг/мл.

По данным литературы, увеличение секреции НУП напрямую ассоциировано с течением недостаточности кровообращения. Однако сывороточные концентрации этих биомаркеров у больных подобного профиля могли колебаться в широких пределах. В частности, для изучаемого нами МНУП интервал представленных разными авторами значений при

классической ХСН, ассоциированной с СДЛЖ, составил от 140,5±125,1 пг/мл до 1394±934 пг/мл [265, 460]. Данное явление может иметь несколько обоснований.

Во-первых, следует отметить, что для всех НУП характерна межиндивидуальная вариабельность [55]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность биомаркеров, продемонстрированную при валидации алгоритма верификации недостаточности кровообращения, на их секрецию могут независимо влиять такие факторы как возраст, пол, скорость клубочковой фильтрации, а также наличие других заболеваний и состояний, не всегда непосредственно связанных с ХСН (гипертрофия и ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, тромбоэмболия легочной артерии) [34]. Кроме того, при острой декомпенсации сердечной недостаточности диагностическая ценность МНУП может снижаться, так как требуется определенное время (до 24 часов) для стимуляции его продукции кардимиоцитами желудочков и накопления в плазме в концентрациях, действительно соответствующих выраженности кардиальной дисфункции. Наконец, уровень биомаркера у одного и того же пациента может меняться в зависимости от времени получения крови за счет особенностей его циркадных ритмов [57].

Рядом авторов была показана взаимосвязь между содержанием МНУП в сыворотке крови и степенью тяжести ХСН, оцениваемой как клинически, так и инструментально. В частности, повышение ФК от I до IV сопровождалось статистически значимым увеличением концентрации биомаркера. Наряду с этим была выявлена достоверная корреляция между эхокардиографическими показателями, отражающими дисфункцию миокарда, и уровнем МНУП [24, 275]. Кроме того, при сравнительной оценке секреции НУП у лиц с различным типом недостаточности кровообращения было продемонстрировано, что у больных с СДЛЖ она в 2-5 раз превышала таковую у лиц с изолированной ДДЛЖ (ССФЛЖ) [194, 397].

Таким образом, вариабельность показателей МНУП у разных авторов, вероятно, была обусловлена различной степенью гетерогенности исследуемых

субпопуляций пациентов с ХСН, которая могла определяться как влиянием патофизиологических характеристик самого изучаемого синдрома, так и воздействием некоторых сопутствующих факторов.

Полученные в нашем исследовании исходные уровни МНУП у лиц с декомпенсацией ХСН (как с ВП, так и без нее) соответствовали нижней границе представленного выше интервала средних значений или выходили за его рамки. Данный феномен, вероятно, объяснялся особенностями изучаемой популяции, а именно ее гетерогенностью: преобладанием лиц с нетяжелой СДЛЖ и определенной долей больных с ССФЛЖ. При этом статистически недостоверные различия данного показателя в обеих группах подтверждали высказанное ранее предположение об отсутствии влияния ВП на секрецию МНУП, что позволило интерпретировать результаты определения биомаркера для всех пациентов без учета рандомизации.

В период последующего наблюдения динамика МНУП в данной группе, в целом, была аналогична зафиксированной в группе лиц с ВП и составила: 10,7 (-16,0; 94,5) пг/мл (Визит1-Визит2), 21,9 (-13,0; 100,1) пг/мл (Визит1-Визит3) и -3,8 (-26,9; 19,4) пг/мл (Визит2-Визит3). При этом статистически значимыми оказались те же две категории сравнения: Визит1-Визит2 и Визит1-Визит3. Некоторое изменение вектора динамики биомаркера на Визите3 относительно Визита2 не требовало клинической оценки вследствие отсутствия достоверных различий.

Снижение уровня НУП на фоне адекватного лечения ХСН считается доказанным и является настолько типичным, что их серийное определение в сыворотке крови было рекомендовано некоторыми авторами для контроля эффективности самой терапии [120, 136]. Данный факт был косвенно подтвержден и в нашем исследовании для больных обеих групп в период их госпитализации.

В то же время отсутствие у всех пациентов дальнейшей статистически значимой динамики на момент завершения последующего наблюдения через 4-

6 недель (Визит3), скорее всего, было обусловлено изменением режима терапии ХСН после выписки из стационара и возможным снижением комплаентности.

В исследованиях многих авторов оценивались корреляционные взаимодействия различных биомаркеров при пневмонии и недостаточности кровообращения [119, 188, 345, 348, 395, 409, 432].

В частности, при ВП в отдельных субпопуляциях больных была выявлены статистически значимые средние положительные взаимосвязи между секрецией С-РБ и ПКТ (r=+0,31, p=0,002; r=+0,48, p<0,0001; r=+0,56, p<0,0001) [119, 345, 409]. Подобная тенденция подтвердилась и в нашем исследовании, однако зарегистрированная зависимость уровней данных биомаркеров оказалась более сильной (r=+0,7, p<0,0001). При сопоставлении показателей С-РБ и ИЛ-6 у больных пневмонией A. Örtqvist и соавт., R. Menéndez и соавт., X. Wang и соавт. были рассчитаны коэффициенты Спирмена, отражающие низкую, среднюю и сильную положительную зависимость: r=+0,29, p<0,0001; r=+0,55, p<0,01 и p<0,0001; r=+0,72, p<0,0001, соответственно[188, 191, 226, 409]. Примечательно, что в нашей работе при анализе продукции искомых биомаркеров были получены результаты, идентичные данным одного из упомянутых выше авторов: r=+0,55, p=0,0006.

Статистически достоверная умеренно выраженная положительная корреляционная зависимость, по данным литературы, была доказана при попарном сравнении сывороточных концентраций ИЛ-6 и ПКТ (r=+0,4, p<0,0001), а также ИЛ-6 и ФНОα (r=+0,47, p<0,0001) [409, 427]. Взаимосвязи данных биомаркеров, зарегистрированные в нашем исследовании, оказались, в целом, аналогичными: r=+0,67, p<0,0001 (ИЛ-6 и ПКТ); r=+0,34, p=0,043 (ИЛ-6 и ФНОα).

Описанные выше результаты, отражающие однонаправленную динамику изучаемых параметров, являлись вполне закономерными с позиций фундаментального понимания патогенеза пневмонии как типичного инфекционного процесса, который сопровождается гиперпродукцией биомаркеров воспаления независимо от особенностей их биохимического

профиля. При этом взаимная индукция секреции целого спектра белков в ответ на повреждающее воздействие бактериального агента запускает каскад патофизиологических реакций с различной кинетикой молекул-участников.

В то же время в доступной литературе не было найдено данных о взаимосвязи продукции биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции у больных с ВП и ХСН. При этом в проведенной нами исследовании была зарегистрирована статистически значимая средняя отрицательная корреляционная зависимость между уровнями искомых белков: r=-0,32, p=0,044 (МНУП и ПКТ); r=-0,52, p=0,002 (МНУП и ИЛ-6) и r=-0,53, p=0,001 (МНУП и С-РБ). Данный феномен, на наш взгляд, нуждается в дальнейшем изучении, так как не имеет рационального объяснения. Однако косвенным образом он подтверждает высказанное ранее предположение об отсутствии значимого влияния пневмонии на течение и степень декомпенсации сопутствующей недостаточности кровообращения.

Исследования взаимосвязей различных биомаркеров с развитием и прогрессированием кардиальной дисфункции представлены достаточно широко, но полученные в них результаты не всегда однозначны. В частности, при оценке сердечно-сосудистого риска и предикции ХСН у исходно здоровых лиц была выявлена средняя положительная корреляция между ИЛ-6 и С-РБ (r=+0,48, p<0,001), а также ИЛ-6 и ФНОα (r=+0,41, p=0,03). Наряду с этим уровни секреции С-РБ и ПНУП не оказалось взаимосвязанными [161, 304].

При анализе продукции биомаркеров воспаления у пациентов с уже имеющейся ХСН в различных исследованиях также была продемонстрирована их положительная корреляционная зависимость между собой (С-РБ и ФНОα (коэффициент Спирмена не указан), С-РБ и ИЛ-6 (r=+0,35, p=0,045), С-РБ и ПКТ (r=+0,65, p=0,001), ИЛ-6 и ПКТ (r=+0,59, p<0,001), ИЛ-6 и ФНОα (r=+0,47, p<0,001)), а также с НУП (ФНОα и МНУП (r=+0,64, p=0,0006), ФНОα и ПНУП (r=+0,6, p=0,0016)) [254, 348, 371, 395, 432]. В то же время, по данным отдельных авторов, достоверная взаимосвязь между секрецией цитокинов и НУП отсутствовала [244].

В нашем исследовании оценка взаимодействий изучаемых сывороточных биомаркеров у пациентов с ХСН и неподтвержденным диагнозом ВП проводилась на всех его этапах. Однако в качестве наиболее достоверных рассматривались данные, полученные при последующем амбулаторном наблюдении за больными, а не на Визите1. Подобный подход позволил исключить возможное влияние на исходную продукцию биомаркеров воспаления других ИДП, полное разрешение которых на Визите3 обеспечило объективную интерпретацию результатов. Соответственно у пациентов с изолированной ХСН была выявлена статистически значимая средняя положительная корреляция уровней С-РБ и ПКТ (r=+0,37, p=0,035), С-РБ и ИЛ-6 (r=+0,4, p=0,024), ФНОα и МНУП (r=+0,41, p=0,019), что полностью подтверждало данные других исследований сходного дизайна, представленные выше.

Таким образом, описанные закономерности, объясняющие динамику сывороточных концентраций изучаемых биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции у пациентов с ВП и другими ИДП в сочетании с ХСН, играют важную роль в понимании патогенетических механизмов развития, течения и взаимного влияния искомых заболеваний как в фундаментальном, так и в прикладном (клиническом) аспектах. Однако представленные результаты не решают непосредственно основную задачу выполненного нами исследования: разработку алгоритма, позволяющего оптимизировать диагностику пневмонии у данной категории больных.

С целью улучшения верификации ВП, особенно в сомнительных или неопределенных клинических случаях, рядом авторов были предложены мономерные и многомерные модели, включавшие анализ биомаркеров [116, 170, 339, 354, 448, 450]. В проведенном нами исследовании в качестве потенциальных предикторов ВП у лиц с ХСН, способных достоверно повысить эффективность рутинной диагностики заболевания, рассматривались С-РБ, ПКТ, ИЛ-6, ФНОα и МНУП.

Возможность использования С-РБ для подтверждения/исключения конкурирующих заболеваний ВП/ХСН уже оценивалась отдельными авторами [170, 339]. Так, в ретроспективном исследовании Y.J. Lee и соавт. данный биомаркер тестировался в алгоритме дифференциальной диагностики кардиогенных (ассоциированных с декомпенсацией недостаточности кровообращения) и некардиогенных (преимущественно обусловленных ВП) причин билатеральной инфильтрации, выявленной при РГ ОГК. При этом исходный уровень С-РБ, зарегистрированный в группе больных с кардиогенным «застоем» в легких, составил 12 (0,4-247,4) мг/л, а в группе пациентов с респираторным генезом соответствующих изменений – 103 (0,2-464,9) мг/л (p=0,001) [339].

В выполненном нами исследовании, несмотря на превышение референсных значений в обеих группах, различия по показателю С-РБ также оказались статистически достоверными, что указывало на возможные перспективы использования данного биомаркера воспаления для верификации пневмонии на фоне сопутствующей ХСН. Проведенный далее регрессионный анализ подтвердил диагностическую ценность С-РБ для предикции ВП у пациентов с ХСН с отличной классифицирующей способностью признака: AUC=0,91 (95% ДИ – 0,83-0,98), p=0,0001.

Полученные результаты соответствовали данным других авторов [327; 185; 170; 391; 345; 92; 339]. В большинстве представленных исследований изучаемый биомаркер отличался приемлемой классифицирующей способностью в алгоритме верификации пневмонии и ее дифференциальной диагностики с другими респираторными и нереспираторными заболеваниями, при этом показатель AUC в различных моделях варьировался от 0,76 до 0,97.

В частности, при сопоставлении эффективности дополнительного определения С-РБ в сыворотке крови и рутинной клинической оценки вероятности ВП уровень AUC колебался от 0,76 (95% ДИ – 0,69-0,83) до 0,9 (95% ДИ – 0,87-0,93) [92, 185]. Использование биомаркера для дифференциальной диагностики пневмонии с туберкулезом легких

характеризовалось AUC=0,86 (95% ДИ – 0,78-0,94), с неконтролируемым течением бронхиальной астмы – AUC=0,96 (95% ДИ – 0,93-1,00), с обострением ХОБЛ – AUC=0,79 (95% ДИ – 0,70-0,87), с гриппом и другими ОРВИ – AUC=0,97 [166, 391, 345, 346]. Наконец, при верификации ВП и декомпенсации ХСН с помощью С-РБ классифицирующая способность признака-предиктора, по данным Y.J. Lee и соавт., а также E. Joffe и соавт., соответствовала показателю AUC=0,91 и AUC=0,92, что оказалось идентичным площади по ROC-кривой, рассчитанной в нашем исследовании, и тем самым полностью подтверждало его результаты [170, 339].

Достоверность различий сывороточных концентраций ПКТ у больных с доказанной ВП и другими ИДП на фоне ХСН, полученная в нашей работе, не вызывала сомнений. В целом, результаты параллельного определения биомаркера у лиц с ИНДП и недостаточностью кровообращения, представленные другими авторами, оказались аналогичными.

Так, в исследовании A. Maisel и соавт. уровни ПКТ в трех когортах пациентов составили (без указания статистической значимости): 0,18 (0,05-0,2) нг/мл (ВП без СН), 0,09 (0,06-0,16) нг/мл (СН без ВП) и 0,14 (0,09-0,26) нг/мл (сочетание ВП и СН) [450]. W. Wang и соавт. были получены несколько иные результаты, согласно которым сывороточные концентрации биомаркера в аналогичных группах соответствовали (без указания статистической значимости): 0,28 (0,06-0,49) нг/мл (бактериальная ИНДП без ХСН), 0,13 (0,05-0,22) нг/мл (изолированная ХСН) и 0,45 (0,12-2,59) нг/мл (бактериальная ИНДП на фоне ХСН) [354].

Проведенный нами регрессионный анализ продемонстрировал высокую эффективность ПКТ для диагностики ВП у пациентов с сопутствующей ХСН и очень хорошую классифицирующую способность изучаемой переменной: AUC=0,81 (95% ДИ – 0,72-0,90), p=0,042. Однако по данным других авторов, ценность ПКТ как предиктора ВП в различных субпопуляциях больных, в целом, оказалось достаточно вариабельной [185, 345, 346, 354, 391, 450, 451].

В частности, в одном исследовании дополнительное определение биомаркера в сравнении с клинической моделью существенно повысило ее эффективность (AUC=0,88 (ДИ 95% – 0,85-0,91) в сравнении с AUC=0,79 (ДИ 95% – 0,75-0,83), *p*<0,001), а в другом – практически не изменило (AUC=0,71 (ДИ 95% – 0,67-0,76) в сравнении с AUC=0,70 (ДИ 95% – 0,65-0,75), *p*>0,05) [185, 451]. При дифференциальной диагностике ВП с другими респираторными заболеваниями (туберкулез легких, неконтролируемая бронхиальная астма, обострение ХОБЛ) классифицирующая способность ПКТ характеризовалась AUC=0,88 (ДИ 95% – 0,79-0,95), AUC=0,93 (ДИ 95% – 0,88-0,98) и AUC=0,70 (ДИ 95% – 0,60-0,80) соответственно [345, 346, 391]. Показатели оценки данного биомаркера в качестве предиктора ИНДП/ВП в субпопуляции пациентов с недостаточностью кровообращения варьировались от AUC=0,72 до AUC>0,8, однако в целом являлись сопоставимыми с результатами статистического анализа, выполненного в рамках нашего исследования [354, 450].

При сравнении уровня ИЛ-6 в обеих группах страдающих ХСН лиц у больных с ВП данный показатель был достоверно выше, чем у пациентов с другими ИДП, что могло свидетельствовать об определенных перспективах его использования в алгоритме дифференциальной диагностики данных заболеваний.

Аналогичная тенденция была выявлена в исследовании T. Mueller и соавт.: сывороточные концентрации биомаркера при ВП без ХСН составили 48 (7-245) пг/мл, при ХСН без ВП – 4,6 (2-15) пг/мл, при сочетании ВП и ХСН – 43 (10-1088) пг/мл [116]. В упомянутой ранее работе W. Wang и соавт. были зарегистрированы следующие уровни ИЛ-6: 21,3±15,1 пг/мл (бактериальная ИНДП без ХСН), 7,3±3,5 пг/мл (изолированная ХСН) и 19,4±11,9 пг/мл (бактериальная ИНДП на фоне ХСН), статистическая достоверность различий авторами не указывалась [354].

Диагностическая эффективность ИЛ-6 в алгоритме верификации ВП у пациентов с сопутствующей ХСН была доказана методом анализа на основе

логистической регрессии (*p*=0,003). При этом классифицирующая способность биомаркера, рассчитанная по площади под ROC-кривой, оценивалась как очень хорошая: AUC=0,81 (95% ДИ – 0,71-0,91). К сожалению, аналогичных по дизайну исследований, позволяющих охарактеризовать и сравнить прикладное значение ИЛ-6 для диагностики пневмонии (в том числе, дифференциальной) в каких-либо субпопуляциях больных, в доступной литературе нами найдено не было.

Межгрупповой сравнительный анализ результатов определения ФНОα в сыворотке крови больных с ВП и другими ИДП, возникших на фоне сопутствующей ХСН, не продемонстрировал статистически достоверных различий (*p*=0,122). Следует отметить, что соответствие обеих величин референсному диапазону априори исключало какие-либо возможности использования данного биомаркера в диагностике (в том числе, дифференциальной) рассматриваемых заболеваний, так как уровень его секреции при патологии мог быть сопоставим с таковым у здоровых лиц. Учитывая изложенное выше, закономерными оказались и результаты регрессионного анализа, которые также подтвердили неэффективность ФНОα в алгоритме верификации пневмонии у лиц с недостаточностью кровообращения (*p*=0,092).

Отсутствие статистически значимых различий по показателю исходного содержания МНУП в сыворотке крови в обеих когортах пациентов с ХСН (*p*=0,593) указывало на бесперспективность его дополнительного определения в алгоритме диагностики ВП у этой категории больных. Аналогичные результаты были получены и при анализе предикторской способности биомаркера на основе логистической регрессии (*p*=0,339). Данный факт является вполне объяснимым, так как в доступной литературе сведения о возможности прямого воздействия патогенетических механизмов пневмонии на секрецию МНУП не представлены.

На заключительном этапе анализа трех предикторов, потенциально перспективных для дополнительного включения в алгоритм верификации ВП,

развившейся на фоне ХСН, диагностическая ценность двух из них (ПКТ и ИЛ-6) была признана недостаточной. Во-первых, оба искомых биомаркера отличались выраженной межиндивидуальной вариабельностью показателей, что исходно лимитировало их возможную эффективность. Кроме того, при повышении специфичности метода определения ПКТ и ИЛ-6 отмечалось резкое снижение его чувствительности, что недопустимо для данной категории больных. Подобное несоответствие не позволило подобрать приемлемые пороговые значения сывороточных концентраций данных биомаркеров.

Таким образом, согласно результатам проведенного нами анализа, наиболее эффективным предиктором ВП у пациентов с сопутствующей ХСН по всем критериям был признан С-РБ, определение которого по сравнению с другими показателями является наиболее валидированным и доступным в рутинной клинической практике. Финальный этап исследования предполагал выбор порогового значения биомаркера, позволяющего с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности дифференцировать пневмонию и другие ИДП на фоне вероятной декомпенсации недостаточности кровообращения.

В доступной литературе представлено достаточно данных о результатах изучения С-РБ в данном аспекте. Рядом авторов для диагностики ВП были предложены различные пороговые уровни определения биомаркера в мономерных и многомерных моделях с вариабельными показателями итоговой эффективности [162, 185, 192, 208, 327, 345, 357; 391, 423, 451].

Минимальная концентрация С-РБ ≥20 мг/л, позволяющая с чувствительностью 73% и специфичностью 65% дифференцировать пневмонию и другие ИНДП по рентгенологической предикции заболевания, была заявлена A. Holm и соавт. [357]. Несколько более высокие пороговые значения биомаркера (>30 мг/л и >33 мг/л (чувствительность метода – 83%, специфичность – 44%)) при включении его в клиническую модель диагностики были получены S.F. van Vugt и соавт., а также J. Almirall и соавт [162, 451]. Уровень С-РБ 40 мг/л, предложенный для верификации ВП в двух независимых

проспективных исследованиях, характеризовался несопоставимыми показателями эффективности (≥40 мг/л с чувствительностью 70% и специфичностью 90%, а также >40 мг/л с чувствительностью 89% и специфичностью 52%) [185, 327]. Сывороточная концентрация биомаркера >48 мг/л позволяла дифференцировать пневмонию с неконтролируемой бронхиальной астмой (чувствительность – 91%, специфичность – 93%) [345]. Пороговое значение 50 мг/л являлось наиболее распространенным, однако варьировалось по соотношению чувствительность/специфичность в разных исследованиях: 87%/65% (клиническая модель без учета результатов рентгендиагностики ВП), 94%/72% (модель, позволяющая снизить частоту необоснованной антибиотикотерапии при ИНДП), 74%/96% (дифференциальная диагностика ВП и неспецифических ИНДП), 50%/89% (дифференциальная диагностика туберкулеза легких и ВП). Данными авторами были предложены также более высокие пороговые значения С-РБ (100-200 мг/л), позволяющие с различной чувствительностью и специфичностью подтвердить или исключить пневмонию [185, 192, 327, 391, 423].

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на различия в дизайне и характеристиках рассматриваемых субпопуляций пациентов, многие из указанных пороговых значений С-РБ не могли считаться достаточно эффективными для верификации ВП как острого инфекционного заболевания с возможным неблагоприятным исходом. При проведении анализа диагностической ценности биомаркеров в нашем исследовании в первую очередь учитывалось соотношение уровней чувствительности и специфичности, которые должны были быть максимально высокими для предложенного уровня переменной-предиктора.

С учетом изложенного выше, наиболее оптимальным, по нашему мнению, являлось пороговое значение С-РБ >28,5 мг/л, которое позволяло с чувствительностью 85,7% и специфичностью 91,4% верифицировать ВП у пациентов с сопутствующей ХСН (ППЗ=90,9%, ОПЗ=86,4%). Следует, однако, отметить, что предложенный уровень биомаркера представлялся относительно

низким по сравнению с полученными другими авторами. Данный факт, вероятно, был обусловлен исходно невысокой медианой концентрации белка в группе больных с пневмонией и нисколько не лимитировал его предикторные возможности.

Таким образом, из пяти рассмотренных в нашем исследовании биомаркеров только С-РБ продемонстрировал потенциально приемлемую диагностическую эффективность в изучаемой субпопуляции пациентов с предполагаемой ВП.

Согласно результатам окончательной верификации пневмонии, в 50% случаев применение системной АБТ являлось нецелесообразным. Рутинный подход к назначению АМП у данной категории пациентов сопровождался неоправданным увеличением прямых и непрямых экономических затрат, а также повышением риска развития вторичной антибиотикорезистентности [74, 473].

Средняя продолжительность системной АБТ у пациентов с доказанной ВП (8,0 (7,0; 11,0) суток) соответствовала стандартным курсам (7-10 суток), однако в некоторых случаях имела место необоснованная ее пролонгация до 14-15 суток при нетяжелом течении заболевания и явной положительной динамике симптомов [18].

Для лечения ВП применялись АБ всех групп, активных в отношении спектра ключевых возбудителей заболевания (пенициллины, цефалоспорины, макролиды и респираторные фторхинолоны). Выбор стартовой терапии АБТ в обоих МЛПУ, в целом, соответствовал национальным рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых [18].

Тем не менее, обращали на себя внимание отдельные недочеты в тактике ведения пациентов с пневмонией на фоне ХСН. В частности, назначение цефазолина, выявленное в 2,9% случаев, являлось ошибочным вследствие его низкой антипневмококковой активности и отсутствия клинически значимой активности в отношении *H.influenzae*. Ступенчатая АБТ применялась крайне редко (5,7% случаев), что не оправдано с экономической точки зрения, так как

данный подход обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сроков пребывания больного в стационаре. Наконец, имевшее место в отдельных случаях увеличение длительности применения АМП, направленное на полное разрешение клинических, лабораторных и рентгенологических признаков заболевания, также следует считать нецелесообразным [18, 74].

В заключение, необходимо отметить, что описанные выше тактические ошибки, а также некоторые различия в принципах рутинного назначения АБ в базовых МЛПУ не повлияли на результаты лечения и исходы ВП в рассматриваемой субпопуляции пациентов.

4.2. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности нового алгоритма диагностики внебольничной пневмонии у лиц с сопутствующей сердечной недостаточностью

Исследования, посвященные оптимизации рутинной диагностики ВП с использованием различных новых маркеров, достаточно широко представлены в литературе. При этом основной их целью (равно как и нашей работы) являлось ограничение необоснованного назначения системных АМП, которое сопряжено не только с селекцией антибиотикорезистентности и нежелательными лекарственными реакциями, но и с неоправданными затратами в сфере здравоохранения [204, 473]. В качестве дополнительных критериев диагностики ВП в них предлагались различные показатели, наиболее эффективными из которых, вероятно, следует считать биомаркеры воспаления: С-РБ, ПКТ, цитокины [130, 339, 450].

Некоторыми авторами проводились исследования, в которых сравнивались два алгоритма верификации пневмонии (один из которых включал дополнительное определение какого-либо из перечисленных сывороточных белков) для решения вопроса о целесообразности назначения системной АБТ. Наиболее известным из них является многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ProHOSP, включавшее 1359 пациентов, госпитализированных в отделения неотложной терапии с ИНДП

преимущественно тяжелого течения (средний возраст – 73 (59-82) лет). Целью его являлось доказательство не меньшей эффективности алгоритма диагностики и ведения данной категории пациентов (назначение, пролонгация и отмена системной АБТ) на основании дополнительного определения уровня ПКТ сыворотки крови (при первичном осмотре и в динамике лечения). Согласно дизайну данного исследования, назначение АМП пациентам с ИНДП считалось обязательным при исходном уровне биомаркера >0,5 нг/мл, настоятельно рекомендованным при повышении его концентрации ≥0,25 нг/мл (референсные значения – <0,1 нг/мл), при значении данного показателя <0,25 нг/мл, но ≥0,1 нг/мл применение системной АБТ являлось нецелесообразным [204].

В рамках описанной выше работы теми же авторами было выполнено подисследование, в которое из общей когорты протокола ProHOSP были отобраны только пациенты с анамнестическими данными о наличии недостаточности кровообращения (N=233, средний возраст – 81±14 лет). Сравнительная оценка двух алгоритмов ведения больных с ИНДП и ХСН (основанного на определении сывороточного ПКТ и рутинного) продемонстрировала статистически достоверное уменьшение продолжительности применения системных АМП независимо от ранжирования по уровню биомаркера. Так, в группе лиц с исходной сывороточной концентрацией ПКТ <0,25 нг/мл она соответствовала 3,7±4,0 дням (прокальцитониновый алгоритм) и 6,5±4,4 дням (стандартная тактика), $p<0,01$. При уровне ПКТ ≥0,25 нг/мл длительность АБТ для тех же категорий пациентов составляла 8,1±4,6 дней и 10,3±5,6 дней соответственно, $p=0,02$. При этом сроки госпитализации в группах при применении обоих алгоритмов достоверно не различались [225].

В исследовании D. Stolz и соавт., включавшем 243 больных, госпитализированных по поводу вероятной ИНДП, также было предложено использовать анализ сывороточных биомаркеров (ПКТ и С-РБ) для решения вопроса о целесообразности назначения системных АМП. Для ПКТ были

рекомендованы следующие пороговые значения: <0,1 нг/мл – бактериальная инфекция исключалась (системная АБТ не требовалась), >0,25 нг/мл – показана обязательная системная АБТ. Исходный уровень С-РБ, определенно подтверждающий бактериальную этиологию заболеваний и необходимость начала АБТ, по мнению авторов, соответствовал 100 мг/л, в то время как сывороточная концентрация биомаркера <50 мг/л была признана приемлемой для отказа от назначения АМП без ухудшения прогноза [192].

J. Steurer и соавт. разработали и протестировали «дерево решений», позволявшее подтвердить/исключить ВП у пациентов с остро возникшим кашлем и лихорадкой (N=621, средний возраст – 46,7±16,3 лет). Авторами было рекомендовано использовать три диапазона значений С-РБ сыворотки крови в модели, разработанной для верификации ВП и решения вопроса о целесообразности системной АБТ. Предложенное «дерево решений» предполагало следующие тактические подходы: при выявлении концентрации С-РБ ≤10 мг/л – отказ от назначения АМП; при его уровне 11 – 50 мг/л и наличии одышки – выполнение РГ ОГК и системная АБТ, при отсутствии одышки, но сохраняющейся лихорадке – реализация того же звена алгоритма, при отсутствии обоих симптомов – отказ от АБТ; при регистрации показателя С-РБ >50 мг/л – проведение РГ ОГК и назначение АМП независимо от прочих условий. Использование данной модели позволило достоверно снизить частоту применения АБ у рассматриваемой категории пациентов [92].

Таким образом, все описанные выше исследования доказали эффективность различных алгоритмов, основанных на определении биомаркеров воспаления, для верификации ВП/ИНДП и последующего решения вопроса о целесообразности начала системной АБТ.

Тем не менее, в доступной литературе нами не было найдено исследований не меньшей эффективности с использованием именно С-РБ для диагностики ВП или выполненных на субпопуляции больных с сопутствующей ХСН, что во многом определяет актуальной представленной работы.

Валидация алгоритма диагностики ВП у пациентов с ХСН, основанного на дополнительном количественном определении С-РБ в сыворотке крови, а также его сопоставление с рутинным подходом к верификации ИНДП и являлась основной задачей второго этапа исследования.

Обсуждение результатов данного этапа перед оценкой конечных точек должно было включать сравнительный анализ двух изучаемых групп больных, а именно их исходных демографических, анамнестических, клинических характеристик, результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики (отражающих течение как ВП/ИДП, так и недостаточнсти кровообращения), а также особенностей предшествующего госпитализации амбулаторного лечения и терапии в стационаре.

Описанная в главе 2 схема рандомизации пациентов, рассчитанная для исследования с предполагаемой эффективностью метода не менее 85%, предполагаемой эффективностью активного контроля – не менее 90%, мощностью – 80% была выбрана как наиболее оптимальная для реализации поставленной задачи. Увеличение минимально необходимого с позиций статистического анализа количества больных, достигших первичной конечной точки, на 5% (со 152 до 160) оказалось полностью оправданным, так как до момента оценки исхода заболевания из каждой группы по различным объективным причинам выбыло по 4 человека. Таким образом, в каждую когорту последовательно было включено равное количество пациентов (по 76).

Следует отметить, что помимо критериев включения/исключения, используемых на первом этапе исследования, валидация предложенного алгоритма верификации ВП у лиц с ХСН предполагала использование 4-уровневой шкалы Ликерта для отсеивания пациентов с крайними категориями оценки диагноза пневмонии («маловероятный» и «определенный»). Данный факт был обусловлен безосновательностью применения у них дополнительных методов с целью дифференциальной диагностики ВП с другими заболеваниями [130, 166, 228, 231, 327, 345, 391]. При этом сравниваемые группы оказались

сопоставимыми по частоте промежуточных рангов вероятности пневмонии («возможный» и «вероятный» диагноз).

Наряду с этим при формировании обоих групп априори исключались пациенты с тяжелым течением ВП. Данная особенность дизайна исследования имела несколько объяснений. В первую очередь, этот факт был связан с полученными на первом этапе параметрами эффективности С-РБ как биомаркера воспаления, пригодного для подтверждения пневмонии, чувствительность которого хотя и оказалась достаточно высокой (85,7%), однако не достигала и не приближалась к 100%. То есть существовала значимая вероятность гиподиагностики заболевания (приблизительно у 14% больных), что с учетом позднего назначения системной АБТ при исходно тяжелой ВП и наличием отягощающих преморбидных факторов (возраст, наличие сопутствующей ХСН и других патологических состояний) существенно ухудшало бы прогноз.

Кроме того, подавляющее большинство лиц (95,7%), включенных в первый этап исследования, также характеризовалось нетяжелым течением пневмонии, что было связано с преимущественным отсеиванием на начальном этапе больных в тяжелом состоянии, потенциальная продолжительность жизни которых не соответствовала срокам последующего наблюдения, предусмотренным протоколом. Таким образом, данный диагностический алгоритм можно было исходно позиционировать именно для субпопуляции больных с ХСН и нетяжелой ВП. В свою очередь, подобный дизайн первого этапа исследования возможно повлиял и на чувствительность рассматриваемого метода верификации заболевания, о чем уже упоминалось выше.

В то же время в литературе представлены данные об аналогичных исследованиях, выполненных в Европе с целью оптимизации назначения системной АБТ при ИНДП на основании определения биомаркеров воспаления (как правило, ПКТ), которые проводились на субпопуляциях больных, направленных в отделения неотложной терапии стационара, более 50%

которых составляли лица именно с тяжелым течением заболевания [192, 204]. Вероятно, дизайн таких работ может быть обусловлен существующими в странах Европы (и отличными от РФ) более строгими критериями госпитализации пациентов с ИНДП. Кроме того, выбор ПКТ в качестве эффективного биомаркера-предиктора более целесообразен для генерализованных (а значит, потенциально более тяжелых) инфекций бактериальной этиологии любой локализации [236, 291].

Демографические характеристики достоверно не различались в обеих рассматриваемых когортах. В них преобладали лица пожилого и старческого возраста с некоторым преобладанием женщин, что соответствовало типичной субпопуляции лиц с недостаточностью кровообращения [45].

У подавляющего большинства больных на момент включения в исследование независимо от алгоритма диагностики ВП/ИДП отмечался эпизод декомпенсации сопутствующей ХСН (98,7%), который был повторным в текущем году. При этом более 35% пациентов в каждой группе указывали на другие эпизоды ВП в течение последних 12 месяцев. Представленные данные подтверждали факт взаимного отягощения течения обоих заболеваний, описанного другими авторами [385]. Наряду с этим исходные клинико-анамнестические составляющие синдрома кардиальной дисфункции не различались в обеих когортах.

Большинство лиц, включенных в исследование, характеризовались полиморбидным фоном, что также могло негативно влиять на ближайший и отдаленный прогноз как ВП, так и ХСН [131, 328, 386]. Из сопутствующих патологий в обеих группах преобладали гипертоническая болезнь (>90%), цереброваскулярные заболевания (>60%), ожирение (>30%), относящиеся к ведущим факторам сердечно-сосудистого риска.

При сравнительной оценке жалоб и объективных признаков обоих заболеваний не было выявлено статистически значимых различий в рассматриваемых группах. Полученные данные еще раз подтвердили невысокую эффективность клинического алгоритма дифференциальной

диагностики ВП/ИДП у пациентов с сопутствующей недостаточностью кровообращения, так как с одной стороны, декомпенсация ХСН может усугублять тяжесть имеющихся респираторных симптомов независимо от их генеза, а с другой – картина пневмонии в рассматриваемой субпопуляции больных может варьироваться от классической до атипичной [156, 218, 285, 450].

При анализе основных показателей жизнедеятельности (ЧСС, САД/ДАД, ЧДД SpO_2) в исследуемых выборках независимо от диагностического алгоритма выявлялся гиперкинетический тип гемодинамики и респираторные нарушения, характерные для ВП/ИДП и/или декомпенсации недостаточности кровообращения [25].

Первичная рентгендиагностика ВП на втором этапе исследования осуществлялась только методом РГ ОГК, выполненной в одной или двух проекциях. При этом типичные для пневмонии инфильтративные изменения выявлялись в 94,7% случаев для всей рассматриваемой субпопуляции пациентов с ХСН и оказались сопоставимыми при сравнении группы 1 (96,1%) и группы 2 (93,4%). Полученные данные подтвердили результаты первого этапа исследования, а также представленные другими авторами в работах аналогичного дизайна [339].

С учетом выполнения основной задачи второго этапа, предполагавшего валидацию нового алгоритма диагностики ВП при сопутствующей кардиальной дисфункции, для данной категории лиц еще раз была доказана низкая специфичность стандартной РГ ОГК, составляющей основу рутинного подхода к верификации пневмонии в общей популяции [18]. Недостаточная эффективность указанного метода обусловлена особенностями изучаемого контингента больных: влиянием возрастного фактора и наличия коморбидного фона, который, помимо обязательной для дизайна нашего исследования ХСН, может включать заболевания, которые в той или иной степени способны менять легочный паттерн и модифицировать результаты интерпретации рентгенограмм: хронический бронхит, ХОБЛ, специфический и

неспецифический пневмофиброз, тромбоэмболия легочной артерии, неопластические процессы и ряд других.

Сравнительная оценка изменений паренхимы легких (по локализации и типу инфильтрации) и плевральных полостей (по наличию и локализации выпота) в обеих выборках значимых различий не выявила.

При анализе результатов ЭКГ в группе 1 и группе 2 обращал на себя внимание высокий удельный вес фибрилляции предсердий (36,8% и 32,2% соответственно), а также клинически значимых изменений (22,1% и 22,4% соответственно), что является типичным для лиц с ХСН. Наряду с этим, независимо от источника водителя ритма, в обеих выборках регистрировалась склонность к тахисистолии как проявление гиперкинетического типа центральной гемодинамики, о чем уже упоминалось выше.

Патологические изменения, выявленные при ЭхоКГ, также не различались в обеих группах и соответствовали сопутствующему диагнозу недостаточности кровообращения. При этом в исследуемой субпопуляции преобладали пациенты с умеренной СДЛЖ, что, в целом, соотносилось с выраженностью симптомов ХСН и толерантностью к физической нагрузке (распределение по ФК). Легочная гипертензия регистрировалась у большинства больных (78,9%) и могла быть обусловлена как кардиальными, так и респираторными причинами. Патологический перикардиальный выпот чаще отмечался в группах лиц с СДЛЖ, что также являлось закономерным.

Лабораторная диагностика включала выполнение общего и биохимического анализ крови. В общем анализе в обеих группах одинаково преобладали нормальные показатели лейкограммы (как по удельному весу соответствующих случаев, так и по средним величинам содержания лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и гранулоцитов), что свидетельствовало об отсутствии системного воспалительного ответа и подтверждало результаты первого этапа исследования, а также данные литературы [154, 156, 170, 339]. Наряду с этим в общей субпопуляции часто регистрировалась анемия (45,4% случаев), которая могла влиять на

клиническую картину обоих заболеваний (выраженность кардиальных и респираторных жалоб) и усугублять имеющиеся гемодинамические нарушения.

При интерпретации результатов биохимического анализа крови в первую очередь следует остановиться на оценке содержания С-РБ, который в рамках валидации нового алгоритма диагностики ВП у лиц с сопутствующей ХСН дополнительно определялся в группе 1.

Относительно низкий общий уровень биомаркера, полученный в данной выборке (44,5 (15,5; 73,0)47 мг/л), вероятно, свидетельствовал о недостаточной эффективности стандартного алгоритма диагностики ВП. На основании его определения в группе 1 диагноз пневмонии был наиболее вероятен у 51 (67,1%) больного. Соответственно, предполагаемая гипердиагностика заболевания составила 32,9%. Полученный показатель соотносился с данными литературы, указывающими на значительный удельный вес диагностических ошибок при верификации ВП в общей популяции (до 30%), риск возникновения которых увеличивается прямо пропорционально возрасту пациента [18, 308, 324].

Наряду с этим на предыдущем этапе исследования, выполненном на аналогичной группе больных с ХСН, уровень гипердиагностики ВП оказался несколько выше, составив 45,7%. При этом в качестве метода окончательного подтверждения/исключения заболевания использовалась МСКТ ОГК. Данный факт может объясняться некоторыми различиями в дизайне, а именно исключением из рандомизации на втором этапе когорты больных, у которых исходно диагноз пневмонии оценивался по 4-уровневой шкале Ликерта как «маловероятный». Подобный подход не являлся фактором ограничения нашего исследования, а напротив, подтверждал позицию других авторов о необходимости дополнительного определения С-РБ лишь в сомнительных случаях дифференцирования ИДП. В частности, G. Falk и соавт. рекомендуют его проведение при клинической вероятности ВП не менее 10%, так как рутинное назначения анализа данного биомаркера в лечебных учреждениях первичного звена не повышает выявляемость заболевания настолько, чтобы

модифицировать тактику ведения пациента (назначение системной АБТ, направление на госпитализацию) [228].

При раздельной интерпретации результатов определения С-РБ в подгруппе 1-А (наибольшая вероятность диагноза ВП) его медиана (63,0 (32,0; 94,0) мг/л) в целом соответствовала данным, полученным на первом этапе исследования в выборке больных с доказанной пневмонией. Вероятные причины относительно низкого уровня данного биомаркера для пациентов с ВП при сопутствующей ХСН были изложены ранее в подглаве 4.1.

Содержание С-РБ в сыворотке крови, зарегистрированное в подгруппе 1-Б (наименьшая вероятность диагноза ВП), составило 9,0 (5,0; 22,0) мг/л, что превышало средние для общей популяции концентрации и приближалось к верхней границе референсного интервала. Возможные объяснения данного феномена также приведены выше в подглаве 4.1.

При оценке остальных показателей биохимического анализа крови группа 1 и группа 2 оказались сопоставимыми. У пациентов отмечались различные метаболические нарушения, обусловленные сопутствующей патологией, из которых наиболее часто выявлялись гипергликемия, гиперхолестеринемия и повышенное содержание ГГТ. Несмотря на значимость различий по суммарным частотам отклонений от референсного интервала уровня холестерина, при сравнении его средних концентраций в обеих группах эти данные не подтвердились.

Таким образом, при выполнении второго этапа исследования было продемонстрировано полное отсутствие достоверных различий между когортами пациентов с ХСН, в одной из которых системная АБТ предполагаемой ВП назначалась на основании дополнительного определения С-РБ, а в другой использовались рутинные диагностические методы. При этом сопоставимость групп по исходным демографическим, анамнестическим, клиническим, рентгенологическим и лабораторным характеристикам свидетельствовала об их однородности, что предполагалось первоначальным дизайном и реализовывалось методом случайной рандомизации больных.

При оценке предшествующего госпитализации медикаментозного лечения регистрировалась высокая частота отказа пациентов от базисной терапии заболеваний середечно-сосудистой системы (в том числе, ХСН) на амбулаторном этапе: в 34,2% случаев для группы 1 и в 28,9% случаев для группы 2. Данный факт указывал на недостаточную комплаентность больных рассматриваемой субпопуляции, что значительно повышало риск декомпенсации недостаточности кровообращения [45, 91].

Анализ режимов амбулаторного лечения у комплаентных больных продемонстрировал применение всех основных классов препаратов базисной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы с вариабельными частотами, которые существенно не различались в обеих выборках.

При оценке корректности назначений отдельных фармакологических групп в целом на основании данных, полученных в нашем исследовании, были выявлены определенные несоответствия клиническим рекомендациям и стандартам, принятым в кардиологической практике, наиболее очевидные из которых представлены ниже [45, 91].

В частности, была зарегистрирована невысокая частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (53,3% случаев в группе 1 и 51,6% случаев в группе 2), которые при отсутствии противопоказаний и непереносимости должны получать все лица, страдающие недостаточностью кровообращения с ССФЛЖ и СН-срФВ – категория пациентов, преобладавшая в изучаемой нами субпопуляции [89].

Антиагреганты не применялись более чем у половины больных (51,6% в общей выборке), несмотря на то, что у 100%, включенных в исследование, ХСН была ассоциирована с гипертонической болезнью, ИБС и другими сердечно-сосудистыми заболеванями [8, 11, 65].

Частота постоянного приема антикоагулянтов в изучаемой субпопуляции, в целом, также была неоправданно низкой (7,7%) по сравнению с распространенностью фибрилляции предсердий (34,9%). При этом у всех

пациентов с фибрилляцией предсердий риск тромбоэмболических осложнений соответствовал ≥2 баллам по шкале CHA2DS2-VASc [42, 47].

Наконец, крайне редким оказалось применение статинов (1 случай упоминания (1,1%)), тогда как дислипидемия регистрировалась в 40,1% случаев [4, 8, 11, 65].

При оценке назначения отдельных лекарственных препаратов различных фармакологических групп можно отметить нерациональное использование в составе постоянной базисной терапии гипертонической болезни и ИБС пропранолола (неселективного β-адреноблокатора короткого действия), клонидина, моксонидина (антигипертензивных препаратов центрального действия) и триметазидина (препарата метаболической терапии с недоказанной клинической эффективностью), а также редкое применение с целью профилактики тромбоэмболических осложнений новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий.

Принимая во внимание изложенное выше, следует сделать акцент на том, что доскональный анализ режимов амбулаторного лечения в рассматриваемой когорте лиц с ХСН не входил в задачи нашего исследования. Получение соответствующих сведений осуществлялось исключительно методом расспроса больного и не предполагало дополнительного ознакомления с какой-либо медицинской документацией или контакта с другими источниками информации. Учитывая определенные особенности когнитивного статуса пациентов изучаемой субпопуляции, точность и достоверность представленных данных могла не быть абсолютной и недостаточно объективно отражать реальное состояние проблемы.

Во время госпитализации больные получали кардиотропные препараты тех же фармакологических групп, частота применения которых, однако, отличалась от амбулаторного этапа лечения. Лидирующие позиции в данном списке для всей рассматриваемой субпопуляции занимали петлевые диуретики: 88,8% случаев по сравнению с 23,1% случаев до поступления в стационар.

Аналогичные данные были получены для антагонистов альдостерона: 46,7% случаев и 8,8% случаев соответственно.

Данный факт, вероятно, обусловлен различиями в стратегии лечения на амбулаторном и стационарном этапе, которая в первом случае нацелена на улучшение клинического статуса, функциональной способности, качества жизни, поддержание стабильного течения ХСН и других заболеваний сердечно-сосудистой системы с помощью базисной терапии, а во втором предполагает использование комплекса интенсивных лечебных мероприятий, направленных на коррекцию декомпенсации недостаточности кровообращения. Парентеральное применение петлевых диуретиков с целью эффективного снижения преднагрузки и последующего быстрого достижения эуволемии полностью соответствует целям последней стратегии [45, 91].

Кроме того, следует отметить повышение частоты назначения в стационаре β-адреноблокаторов (с 39,6% случаев до 64,5% случаев). Подобная тактика является дискутабельной, так как, согласно клиническим рекомендациям, при острой декомпенсацией недостаточности кровообращения введение их в схему лечения должно проводиться с осторожностью и после стабилизации состояния пациента [91].

Обращает на себя внимание значительное увеличение доли больных, получавших на госпитальном этапе антиагреганты (с 48,4% случаев до 70,4% случаев) и антикоагулянты (с 7,7% случаев до 25% случаев). При суммировании общая частота назначения препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний составила 95,4%, что является достаточным с учетом наличия непереносимости и противопоказаний у некоторых пациентов. В то же время антикоагулянтная терапия по-прежнему не достигала приемлемого охвата для лиц с доказанной фибрилляцией предсердий.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в общей субпопуляции больных практически не изменилось (51,6% случаев для амбулаторного этапа, 55,9% случаев – для стационарного) и оставалось

недостаточным, что противоречило ранее упомянутым клиническим рекомендациям [45, 91].

Кроме того, следует указать на некорректное назначение в составе базисной терапии антигипертинзивных препаратов центрального действия (моксонидин), неселективного β-адреноблокатора короткого действия (пропранолол), метаболически активных лекарственных средств с недоказанной клинической эффективностью (триметазидин), ацетазоламида при отсутствии рефрактерного отечного синдрома, ассоциированного с ХСН, редкое применение статинов (5,3% в общей субпопуляции).

Наряду с использованием кардиотропных препаратов, пациенты получали сопутствующую терапию ВП/ИДП и других заболеваний органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма), которое в целом было корректным и соответствовало клиническим рекомендациям [13, 35, 18, 46].

В заключение следует отметить, что режимы медикаментозного и немедикаментозного лечения на госпитальном этапе также существенно не различались в группе 1 и группе 2.

Системная АБТ продолжительностью более суток в группе 1 назначалась дифференцированно (при выявлении уровня С-РБ >28,5 мг/л), а в группе 2 – рутинно. С учетом результатов применения двух различных диагностических алгоритмов пролонгированная системная АБТ в первой когорте больных применялась гораздо реже (67,1%), чем в группе 2, диагноз пневмонии в которой считался доказанным у всех пациентов (100%). Полученные различия оказались статистически достоверными, что являлось принципиально важным для оценки эффективности дополнительного определения С-РБ в сыворотке крови при выявлении симптомов ИДП у больных с ХСН.

Продолжительность системной АБТ оказалась идентичной для группы 1 (подгруппы 1-А) и группы 2 и составила 10,00 (9,00; 11,00) суток, что не превышало рекомендованным сроки ее проведения при нетяжелой ВП (7-10 суток) [18]. Однако обращает на себя внимание высокий удельный вес случаев

неоправданной пролонгации лечения (более 10 суток): 49% и 35,6% для обеих когорт соответственно (p>0,05).

Частота назначения различных групп АМП не отличалась в обеих выборках. Их спектр был представлен пенициллинами, цефалоспоринами, карбапенемами, макролидами, фторхинолонами и аминогликозидами. При этом наиболее часто для лечения ВП использовались β-лактамы: 98% случаев в группе 1 (подгруппе 1-А) и 97,4% случаев в группе 2. В подавляющем большинстве клинических ситуаций выбор стартовой АБТ соответствовал национальным рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых [18].

Тем не менее, в тактике применения АМП в исследуемой субпопуляции больных были выявлены некоторые недочеты. Так, в 6 случаях в качестве стартовой терапии назначался цефазолин, что являлось нецелесообразным с учетом особенностей спектра его микробиологической активности. По той же причине абсолютно нерациональным следует признать применение ципрофлоксацина (6 случаев) и амикацина (1 случай) при отсутствии верификации инфекции, вызванной *P. aeruginosa,* и соответствующих факторов риска.

Наряду с этим обращает на себя внимание крайне низкая частота назначения ступенчатой АБТ (2,4% случаев в общей субпопуляции), что существенно увеличивало экономические затраты на лечение и сроки госпитализации. Также следует признать нецелесообразным использование внутривенного пути введения лекарственных препаратов у подавляющего большинства включенных в исследование лиц с нетяжелым течением ВП. Наконец, пролонгация сроков применения АМП до полного разрешения всех симптомов, неоправданная у большей части пациентов с длительностью системной АБТ более 10 суток, существенно повышала его стоимость, а также увеличивала продолжительность пребывания больных в стационаре, что являлось неэффективным с экономической точки зрения [18, 74].

На фоне проводимой в стационаре медикаментозной и немедикаментозной терапии ВП/ИДП и декомпенсации сопутствующей ХСН на Визите2 (3-5 день госпитализации) и Визите3 (10-14 день госпитализации) в обеих группах оценивалась клиническая, рентгенологическая и лабораторная динамика.

У большинства пациентов отмечалось улучшение/разрешение главных жалоб и симптомов обоих заболеваний: одышки, кашля, экспекторации мокроты и ее характеристик, проявлений отечного синдрома, патологических изменений перкуторной и аускультативной картины в легких.

При оценке основных показателей жизнедеятельности регистрировались снижение АД, ЧСС, ЧДД, повышение уровня SpO_2. Указанные данные свидетельствовали об улучшении параметров центральной гемодинамики и респираторной функции. Полученная динамика являлась статистически достоверной, что оказалось вполне ожидаемым и объяснялось естественным течением патологического процесса на фоне адекватной терапии.

Повторное рентгенологическое исследование выполнялось всем пациентов на Визите3, за исключением случаев выявления ранней клинической неэффективности на Визите2. Положительная динамика (улучшение/разрешение инфильтрации в паренхиме легких и скопления жидкости в плевральной полости) также регистрировалась у большинства включенных в исследование (84,7% случаев в группе 1 и 88,8% случаев в группе 2). Полученные результаты оказались сопоставимыми в обеих когортах (p>0,05) и свидетельствовали об эффективности проводимого лечения. При отсутствии изменений на Визите3 РГ ОГК выполнялась дополнительно на 29-36 день в случае явки на очный Визит4, при этом у всех пациентов была выявлена положительная динамика. Представленные данные подтверждали мнение других авторов о возможном более медленном разрешении рентгенологической картины пневмонии у лиц пожилого и старческого возраста вследствие определенных анатомо-физиологических особенностей организма [178, 376].

При повторной оценке в субпопуляции исследуемых больных лабораторных параметров (общий и биохимический анализ крови), которая выполнялась на Визите3, также отмечалась их положительная динамика. Несмотря на то, что исходные показатели лейкограммы не достигали порога системного воспалительного ответа, в обеих группах после лечения регистрировалось их достоверное снижение. Изменения уровня тромбоцитов не являлось клинически значимыми, так как и на Визите1, и на этапе последующего наблюдения он соответствовал референсному интервалу.

В биохимическом анализе крови в обеих выборках отмечалось достоверное снижение исходно повышенных сывороточных концентраций глюкозы, что вероятно было обусловлено адекватной гипогликемической терапией в стационаре и положительной динамикой основного заболевания. Изменения остальных биохимических параметров оказались клинически незначимыми.

Анализ не меньшей эффективности предложенного в нашей работе диагностического алгоритма предусматривал сравнение исходов заболевания в обеих группах на основании анализа конечных точек, характеризующих различные категории прогноза в рассматриваемой субпопуляции в зависимости от периода последующего наблюдения. В качестве основной (первичной) конечной точки рассматривался клинический успех на 10-14 день лечения пациента. Его уровень не отличался в исследуемых когортах, составляя 91-92%, что соответствовало верхнему порогу диапазона данного показателя, представленного в зарубежной литературе: 82-92% [168, 301]. Полученные результаты, вероятно, были обусловлены избирательным включением в наше исследование пациентов с нетяжелой ВП, а также менее строгими подходами к оценке показаний для госпитализации пациентов в РФ.

Вторичные конечные точки являлись менее значимыми для сравнительной оценки обоих диагностических алгоритмов, однако также характеризовали исходы ВП/ИДП на фоне ХСН в обеих группах.

В частности, ранняя клиническая неэффективность (ТН) регистрировалась в 10,5-13,2% случаев, что несколько превышало данный показатель, полученный другими авторами (8%) в аналогичной возрастной субпопуляции больных с ВП (средний возраст – 68±17 лет). Этот факт, вероятно, объяснялся другими подходами к определению искомого статуса, при котором критериями ранней ТН являлись выраженное ухудшение состояния пациента, требующее инвазивной респираторной поддержки, и/или развитие шока или смерть в течение первых 72 часов лечения [301].

Осложненное течение заболевания регистрировалось в 26,3-28,9% случаев и преимущественно проявлялось плевритом/гидротораксом. Частота данного осложнения, полученная в других исследованиях у лиц с ВП, варьировалась от 10,3% до 20,5%, что можно считать сопоставимым с учетом возможного дополнительного влияния на этот параметр сопутствующей декомпенсированной ХСН в изучаемой нами субпопуляции [111, 387].

Перевод в ОРИТ для дальнейшего лечения потребовался в 2 случаях (1,3%), тогда как по данным некоторых авторов удельный вес таких пациентов среди стационарных больных с ВП достигал 9-11% [409, 462]. Полученные результаты были ассоциированы с включением в наше исследование лиц с исходно нетяжелым течением заболевания, а также более строгим подходом к решению вопроса о госпитализации в странах Европы и Северной Америки, о чем уже упоминалось ранее.

Медиана длительности стационарного лечения в рассматриваемых группах составляла 11 суток и полностью соответствовала таковой в исследовании P. Schuetz и соавт. для аналогичной субпопуляции больных с нетяжелой ИНДП и сопутствующей ХСН (10,9±7,1 суток) [225].

Повторная госпитализация в течение месяца от момента включения в исследование по поводу рецидива ВП и/или декомпенсации недостаточности кровообращения регистрировалась в 6,6%-7,9% случаев. Аналогичных данных для сравнения в доступной литературе найдено не было, однако представленные показатели, вероятно, следует расценивать как высокие,

учитывая столь непродолжительный период последующего наблюдения. Подобный феномен может объясняться снижением комплаентности пациентов на следующем после госпитализации амбулаторном этапе лечения, а также возможной гипердиагностикой пневмонии при повторном обращении в стационар.

При сопоставлении показателей летальности, зарегистрированных у больных с ВП в нашем исследовании (для обеих групп) и в работах других авторов, были получены следующие результаты: смерть в стационаре – 1,3-2,6% случаев и 1-5% случаев, на 28-30 день – 2,6-4% случаев и 2,5-11,7% случаев, на 90 день – 5,3-6,6% случаев и 8,7% случаев, на 180 день – 10,5-11,8% случаев и 5,1-9,9% случаев соответственно [111, 140, 142, 225, 321, 343]. В целом, представленные данные оказались сопоставимым. Существенно более низкая летальность на 180 день, выявленная S. Krüger и соавт., вероятно, была обусловлена особенностями изучаемой выборки больных пневмонией, которая состояла из лиц всех возрастов, преимущественно без коморбидного фона, 32% из них наблюдались амбулаторно, а статус 75% соответствовал 0-1 баллу шкалы CRB-65 [140].

Таким образом, при анализе исходов заболевания не было выявлено статистически достоверных различий ни по одной из предусмотренных протоколом конечных точек исследования. Полученные данные полностью подтвердили не меньшую эффективность алгоритма, включавшего определение сывороточного С-РБ, в сравнении с общепринятым в рутинной практике подходом к диагностике ВП у лиц с сопутствующей ХСН.

4.3. Проспективное исследование структуры возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных больных с сопутствующей сердечной недостаточностью

Этиологическая верификация ВП сопряжена с рядом объективных трудностей в общей популяции, однако особую актуальность данная проблема приобретает у пожилого контингента больных, которые составляют основную часть пациентов с ХСН [289]. Низкая эффективность микробиологической

диагностики у них преимущественно обусловлена физиологическими причинами, ассоциированными с возрастом [215]. Это связано как со сложностями получения качественных респираторных образцов, так и с возможными ограничениями к применению инвазивных методов исследования (бронхоскопия с защищенной браш-биопсией или бронхоальвеолярный лаваж). В то же время своевременная идентификация возбудителей ВП в рассматриваемой популяции является чрезвычайно актуальной. Наличие сопутствующей ХСН ухудшает прогноз у пациентов с ВП, о чем уже упоминалось выше. Наряду с эти, часто используемые при лечении ВП АМП (макролиды, респираторные хинолоны) обладают потенциальной кардиотоксичностью, вероятность реализации которой повышается у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [138, 299, 414].

В нашей работе применялись все рекомендованные методы идентификации возбудителей ВП у взрослых, кроме серологического: культуральное исследование мокроты, крови; исследования мокроты, орофарингеального образца, крови методом ПЦР; экспресс-тесты на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче. Вариабельная частота применения отдельных методик была связана как с неодинаковой доступностью их в течение всего периода набора больных, так и с проблемами получения отдельных биологических субстратов (например, свободно отделяемой мокроты).

Эффективность микробиологической диагностики ВП у лиц с сопутствующей ХСН в выполненной нами работе составила 46%, что соответствовало результатам, полученным зарубежными авторами. Так, A. Vila-Corcoles и совт. в эпидемиологическом исследовании ВП у 358 пожилых лиц (≥65 лет), среди которых ХСН регистрировалась в 20,9% случаев, этиологический диагноз был подтвержден у 36,6% больных [216]. В работе, непосредственно посвященной микробиологической верификации тяжелой у пневмонии у 104 пациентов старческого возраста (≥75 лет), 37,5% из которых страдали ишемической болезнью сердца и ХСН, возбудитель заболевания был

идентифицирован в 53% случаев [221]. Наконец, G.L. Woods и соавт. при сравнительной оценке эффективности эртапененма и цефтриаксона для лечения ВП у пожилых лиц (средний возраст – 75 (65-96) лет, N=273, 22,3% с ХСН) определенный этиологический диагноз был выявлен у 57,5% больных, включенных в исследование [217].

Самым распространенным возбудителем ВП в изучаемой нами популяции оказался *S. pneumoniae*, частота идентификации которого в виде моно- и ко-инфекции составила 73,9%. При сравнительном анализе результатов, полученных другими авторами у пожилых пациентов (≥65 лет), *S. pneumoniae* также являлся ведущим возбудителем ВП, однако его удельный оказался вариабельным: 28,1% (A. Saito и соавт., госпитализированные и амбулаторные пациенты с ВП (N=114); 38,4% (G.L. Woods и соавт., госпитализированные пациенты, в том числе, 23,9% с ХСН (N=351)); 41,7% (M.A. García-Ordóñez и соавт., госпитализированные пациенты, из них 28,6% с ХСН (N=368)); 49,2% (R. Zalacain и соавт., госпитализированные пациенты, 44% с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (N=503)); 49,3% (A. Vila-Corcoles и соавт., госпитализированные и амбулаторные пациенты, 20,9% с ХСН (N=358)); 52,6% (N. Fernández-Sabé и соавт., госпитализированные пациенты, возраст ≥80 лет, 31% с ишемической болезнью сердца и ХСН (N=305)) [148, 156, 157, 216, 217, 373]. В одном из исследований при определении этиологии ИНДП (преимущественно, ВП) в субпопуляции больных с ХСН также было показано преобладание данного микроорганизма [225].

Вероятно, высокая доля пневмококковых ВП, продемонстрированная в нашей работе, обусловлена расширенными возможностями идентификации возбудителя, так как использовался не только культуральный метод, но и иммунохроматографический экспресс-тест по определению растворимого антигена в моче, позволивший выявить значительную часть пневмококковых пневмоний. Данная методика не применялась в большинстве из описанных выше исследований.

Распространенность других «типичных» бактериальных патогенов в спектре возбудителей пневмонии в изучаемой нами субпопуляции больных ХСН оказалась низкой: по 1 случаю для *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae* соответственно. Частота выявления указанных микроорганизмов при ВП у лиц пожилого возраста по данным различных авторов чрезвычайно вариабельна [148, 156, 157, 216, 221, 234, 289].

Следует отметить, что более высокая вероятность идентификации *S. aureus* (особенно метициллинорезистентных изолятов) характерна для тяжелого течения заболевания, наличия предшествующего эпизода гриппа, внутривенной АБТ, пребывания в учреждениях сестринского ухода. Все эти факторы риска отсутствовали в изучаемой нами субпопуляции, что могло объяснять низкий удельный вес данного возбудителя [237].

Аналогичным образом объясняется низкая частота встречаемости представителей порядка Enterobacterales. Инфицирование данной группой микроорганизмов более характерно для пациентов с тяжелой ВП, резидентов учреждений сестринского ухода, лиц с сахарным диабетом, тяжелой почечной недостаточностью и высокой вероятностью аспирации содержимого ротоглотки (энтеральное питание, тяжелые цереброваскулярные нарушения и другие неврологические расстройства) [158]. У больных, включенных в наше исследование, указанные факторы риска практически не встречались.

Среди интересных «находок» микробиологического этапа можно отметить полное отсутствие в рассматриваемой когорте ВП, вызванных атипичными бактериальными возбудителями. В целом следует отметить более низкую распространенность *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в субпопуляции пожилых пациентов по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Так, удельный вес *C. pneumoniae* в этиологическом спектре ВП у лиц старших возрастных групп варьировался по данным разных авторов от 2 до 10%, *M. pneumoniae* – от 0,7 до 5% [148, 156, 216, 221, 234, 373]. В некоторых аналогичных нашему исследованиях также было продемонстрировано либо

полное отсутствие данных микроорганизмов в спектре возбудителей ВП, либо их чрезвычайно низкая выявляемость (не более 1%) [216, 221, 234].

Другим значимым фактом являлся высокий удельный вес респираторных вирусов в изучаемой когорте больных. Следует отметить, что в последние годы распространенность данных возбудителей в этиологическом спектре ВП и других ИНДП для общей популяции существенно увеличилась [245, 249]. Указанный феномен может иметь несколько объяснений.

Во-первых, включение в проводимое исследование большей части пациентов осуществлялось в период сезонного подъема заболеваемости вирусными ИНДП, что повышало вероятность их идентификации. Кроме того, в нашей работе использовалась мультиплексная ПЦР-диагностика, предполагавшая целенаправленную детекцию широкого спектра респираторных вирусов, которые могут вызывать ВП. Наряду с этим, отсутствие экспекторации мокроты у большинства больных способствовало относительно низкой частоте и результативности культурального исследования и, таким образом, повышало относительный удельный вес микроорганизмов, идентифицируемых другими методами, в частности, ПЦР.

Следует отметить, что однозначный ответ на вопрос о влиянии сопутствующей ХСН на этиологию ВП к настоящему времени не получен. В частности, в исследовании A.A. El-Solh и соавт. не было выявлено более высокого риска инфицирования *S. pneumoniae* (ОШ=2,10 (95% ДИ – 0,61-7,45), *p*=0,5) и *S. aureus* (ОШ=1,60 (95% ДИ – 0,53-4,96), *p*=0,7) у больных старческого возраста с пневмонией и сопутствующей недостаточностью кровообращения по сравнению с остальной популяцией [221]. В то же время отдельные авторы указывают на более высокую частоту встречаемости энтеробактерий у пожилых лиц с ВП на фоне ХСН и/или других сердечно-сосудистых заболеваний [158].

Вероятно, значимыми факторами, определяющими вклад различных возбудителей в этиологию ВП, являются не только наличие сопутствующей ХСН, но и возраст пациентов, тяжесть течения заболевания, предшествующие

госпитализации/ пребывание в домах престарелых, недавний прием системных АМП. Учет этих факторов, безусловно, требует намного более масштабных исследований.

Основным прикладным аспектом микробиологической диагностики ВП является использование полученных данных для оптимизации эмпирической АБТ. С учетом изложенного выше тактика рутинного применения β-лактамов в качестве стартовой терапии нетяжелой пневмонии у пациентов с ХСН в обоих базовых ЛПУ является оптимальной. При этом дополнительное назначение макролидов в составе комбинированной АБТ следует считать неоправданным.

В заключение следует остановиться на перспективах использования ПЦР для выявления «типичных» бактериальных возбудителей в респираторных образцах. При сопоставлении разных методов была выявлена достаточно высокая частота совпадений результатов идентификации *S. pneumoniae* с помощью ПЦР, культурального исследования мокроты и экспресс-теста на пневмококковую антигенурию. Данный факт может свидетельствовать о потенциальных перспективах использования ПЦР не только для идентификации трудно культивируемых/некультивируемых микроорганизмов, но и «типичных» бактериальных возбудителей ВП.

К ограничениям данного этапа исследования можно отнести небольшой объем выборки и дизайн – оно выполнено на базе многопрофильных стационаров одного города РФ. При интерпретации полученных результатов следует также учитывать, что в исследование включались пациенты с ВП, не получавшие системную АБТ. При использовании в рутинной кинической практике эффективность применявшихся в работе микробиологических тестов, вероятно, оказалась бы менее высокой.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН при развитии ВП частота выявления таких симптомов и признаков, как одышка, кашель, продукция мокроты, влажные хрипы при аускультации легких достоверно не отличалась от таковой при декомпенсации сердечной недостаточности (100% и 100%, 94% и 89%, 40% и 34%, 97% и 86% соответственно).

2. Развитие ВП у пациентов с сопутствующей ХСН характеризовалось невыраженным лабораторно-воспалительным синдромом с отсутствием температурной реакции (медиана – 36,8°С), значимого повышения уровня лейкоцитов (медиана – $8{,}4\times10^9$/л) и/или их молодых форм (медиана – 7%) в общем анализе крови.

3. РГ ОГК при верификации ВП на фоне ХСН обладала низкой информативностью по сравнению с мультиспиральной компьютерной томографией; расхождение диагноза при сравнении методов регистрировалось в 55,7% случаев (гипердиагностика пневмонии – в 45,7%, гиподиагностика – в 10% случаев).

4. Развитие ВП у лиц с сопутствующей ХСН сопровождалось усугублением имеющихся функциональных изменений миокарда с последующим достоверным улучшением их после лечения: фракции выброса левого желудочка с 45% до 42%, систолического давления в легочной артерии с 55,9 мм рт. ст. до 47,3 мм рт. ст.

5. При ВП наблюдалось повышение уровня таких сывороточных биомаркеров воспаления как С-РБ (50,0 (35,5; 98,5) мг/л), ПКТ (0,10 (0,05; 0,54) нг/мл) и ИЛ-6 (46,1 (21,4; 150,3) пг/мл), при декомпенсации ХСН отмечалось менее значимое увеличение концентраций С-РБ (15,0 (9,5; 25,0) мг/л) и ИЛ-6 (13,6 (9,5; 25,0) пг/мл); гиперпродукция МНУП регистрировалась как при ВП, так и при декомпенсации ХСН (141,2 (51,6; 362,1) пг/мл и 117,6 (47,7; 256,8) пг/мл соответственно).

6. Исходный уровень биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6) при ВП был достоверно выше (p<0,05), чем при декомпенсации ХСН без пневмонии; на фоне эффективной терапии ВП выявлялось достоверное снижение сывороточных концентраций С-РБ до 15,0 (8,0; 18,5) мг/л, ПКТ до 0,05 (0,05; 0,05) нг/мл, ИЛ-6 до 9,3 (7,1; 15,0) пг/мл.

7. С-РБ являлся оптимальным сывороточным биомаркером воспаления для верификации ВП на фоне сопутствующей ХСН и при пороговом значении >28,5 мг/л характеризовался следующими показателями диагностической эффективности: чувствительность – 85,7%, специфичность – 91,4%, положительная прогностическая значимость – 90,9%, отрицательная прогностическая значимость – 86,4%.

8. Доля необоснованного назначения системной АБТ у лиц с ХСН при подозрении на ВП составила 50%; медиана фактических прямых затрат на избыточную АБТ – 216 руб., потенциальных (при использовании оригинальных лекарственных средств) – 7343 руб. из расчета на одного пациента.

9. Алгоритм дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН, основанный на количественном определении С-РБ, позволил снизить необоснованное назначение системных АМП на 32,9% и не оказывал неблагоприятного влияния на прогноз: летальность в стационаре (2,6% и 1,3%), на 28 день (3,9% и 2,6%), 90 день (6,6% и 5,3%), 180 день (10,5% и 11,8%), частоту осложнений (26,3% и 28,9%), частоту перевода в ОРИТ (1,3% и 1,3%), частоту повторных госпитализаций (6,6% и 7,9%).

10. Наиболее частыми возбудителями нетяжелой ВП у лиц с ХСН являлись *Streptococcus pneumoniae* и респираторные вирусы (метапневмовирус, коронавирус, вирус парагриппа человека), на их долю (в виде моно- и ко-инфекции) приходится 87,1% случаев пневмонии установленной этиологии; другие микроорганизмы (*Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae*) выявлялись в единичных случаях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая отсутствие существенных различий при рутинном клиническом обследовании лиц с декомпенсацией ХСН и ВП, а также отсутствие лихорадки и значимых изменений в общем анализе крови у пациентов с ВП на фоне сопутствующей ХСН, стандартный алгоритм обследования и диагностические критерии ВП в данной субпопуляции пациентов являются недостаточно информативными и требуют модификации.

2. РГ ОГК ввиду низкой специфичности метода не должна рассматриваться как надежный метод верификации или исключения ВП у лиц с сопутствующей ХСН.

3. Для дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН оптимальным сывороточным биомаркером воспаления является С-РБ – его уровень >28,5 мг/л можно рассматривать как пороговый для решения вопроса о назначении системной АБТ.

4. В качестве диагностической альтернативы рутинному рентгенографическому исследованию в случаях сомнительного (возможного, вероятного) диагноза ВП у пациентов с ХСН следует применять мультиспиральную компьютерную томографию ОГК или использовать определение уровня С-РБ в сыворотке крови в дополнение к стандартному диагностическому алгоритму как менее затратный метод.

5. Вследствие высокой доли *Streptococcus pneumoniae* в структуре возбудителей нетяжелой ВП и низкой эффективности культурального метода исследования мокроты у лиц с сопутствующей ХСН для этиологической верификации необходимо шире применять экспресс-тесты выявления растворимого антигена пневмококка в моче; рутинный скрининг на наличие “атипичных” бактериальных возбудителей ввиду их низкой частоты встречаемости не рекомендуется.

6. Для стартовой эмпирической АБТ нетяжелой ВП у больных с ХСН следует использовать монотерапию β-лактамами в соответствии с клиническими рекомендациями и стратификацией риска; дополнительная комбинация их с макролидами в данной субпопуляции пациентов нецелесообразна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. С-реактивный белок - новый или старый маркер бронхолегочных инфекций? // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №4. – С. 26-32.

2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2009. Т.10, №5. – С. 270-281.

3. Анализ клинико-демографических показателей пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Терещенко, И.В. Косицына, Н.А. Джаиани и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.10, №2. – С. 75-80.

4. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т.14, №6. – С. 917-921. (с.247)

5. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н. Лечение сердечной недостаточности под контролем концентрации натрийуретических пептидов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – №1. – С. 67-74. (с.61)

6. Батурова Е.А., Суворов Ю.А. Значение предсердного натрийуретического фактора в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 1991. – №1. – С. 91-93.

7. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания // Сердеч. недостат. – 2002. – Т.3, №4. – С. 2-6.

8. Бильченко А.В. Новые европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2018) // Медицина (Алматы). – 2018. – №12. – С. 89-95.

9. Биомаркер NTproBNP у больных тяжелой внебольничной пневмонией / И.А. Козлов, И.Н. Тюрин, С.Н. Авдейкин и др. // Общая реаниматология. – 2016. – Т.12, №3. – С. 24-33.

10. Биомаркеры при сердечной недостаточности: уровень апелина не ассоциирован с наличием и степенью тяжести заболевания / С.В. Лакомкин, С.Н. Терещенко, А.В. Сычев и др. // Кардиология. – 2015. – Т.55, №2. – С. 37-41.

11. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Безопасность разных форм ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium Medicum. – 2014. – Т.16, №5. – С. 79-84.

12. Вельков В.В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость // Лаб. медицина. – 2006. – №8. – С. 1-7.

13. Визель А.А., Визель И.Ю., Бакунина Е.А. Хроническая обструктивная болезнь легких современные подходы к терапии // Медицинский совет. – 2016. – №15. – С. 6-10.

14. Влияет ли уровень С-реактивного белка и компонентов белкового спектра крови на клинический вариант течения хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек? / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т.17, №2. – С. 75-81.

15. Влияние карведилола и метопролола CR на эластические свойства сосудистой стенки и показатели воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза при раздельном и сочетанном применении с аторвастатином / Е.М. Озова, Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Кардиология. – 2011. – №4. – С. 39-46.

16. Внебольничная вирусно-бактериальная пневмония у лиц молодого возраста: клинические особенности / В.А. Крылов, В.Н. Стариков, А.М. Ханджян и др. // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т.339, №3. – С. 75-76.

17. Внебольничная пневмония у больных с хронической сердечной недостаточностью: частота и факторы риска / Н.Е. Романова, Б.А. Сидоренко, В.Е. Ноников и др. // Клиническая геронтология. – 2006. – Т.12, №8. – С. 30-35.

18. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей) / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2010. –Т.12, №3. – С. 186-225.

19. Волкова С.Ю. Клинико-прогностические аспекты оценки мозгового натрийуретического пептида и провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. … д-ра мед. наук:14.00.06 / Волкова Светлана Юрьевна; Тюменская государственная медицинская академия. – Тюмень, 2009 – 37 с.

20. Волкова С.Ю., Шалаев С.В. Прогностическое значение уровней в плазме N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и провоспалительных цитокинов у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Кардиология. – 2009. – №10. – С. 22-26.

21. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность: роль фактора некроза опухолей / О.Н. Герасимова, Е.Н. Данковцева, С.Н. Наконечников, Д.А. Затейщиков // Кардиологический вестник. – 2014. – Т.9, №4. – С. 86-93.

22. Выявление особенностей аутоиммунных реакций при хронической сердечной недостаточности различной этиологии / К.А. Зыков, С.Н. Татенкулова, В.П. Масенко и др. // Терапевт. арх. – 2009. – №4. – С. 22-28.

23. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Интеграция биомаркеров в практику лечения больных с сердечной недостаточностью: роль определения уровня натрийуретических пептидов в крови // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13, №6. – С. 863-870.

24. Диагностическая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

левого желудочка / Е.В. Базаева, Р.П. Мясников, В.А. Метельская, С.А. Бойцов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2015. – Т.16, №1. – С. 43-51.

25. Димов А.С., Волкова Р.А., Максимов Н.И. Сердечная недостаточность и внебольничная пневмония – фатальный тандем // Сердеч. недостат. – 2008. – Т.9, №6. – С. 292-294.

26. Динамика уровня интерлейкина-1b и интерлейкина-4 у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии / Е.А. Озерова, Л.И. Князева, И.И. Горяйнов и др. // Фундаментальные исследования. – 2004. – №2. – С. 86.

27. Динамика факторов системного воспаления и аминоконцевого мозгового натрийуретического пептида при лечении хронической середечной недостаточности / Е.Н. Егорова, М.И. Кузьмина, В.В. Мазур и др. // Терапевт. арх. – 2011. – №1. – С. 56-59.

28. Ершов А.В. **С**-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. – 2019. – Т.21, №3. – С. 15-19.

29. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. – 2014. – Т.16, №11. – С. 36-41.

30. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности / А.Ф. Хамитова, С.С. Дождев, Ш.З. Загидуллин и др. // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т.24, №1. – С. 101-107.

31. Использование предшественников натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности ишемической этиологии до и после операции аортокоронарного шунтирования / Е.З. Голухова, М.В. Еремеев, Э.С. Полякова, Л.А. Бокерия // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2004. – Т.5, №3. – С. 156-160.

32. Кардиопротективный эффект антагониста фактора некроза опухоли альфа при доксорубициновом поражении миокарда / М.И. Попович, Л.М. Чебан, Л.А. Таку и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17, №1. – С. 54-60.

33. Клиническая характеристика микоплазменной пневмонии у госпитализированных пациентов / Л.И. Жукова, В.Н. Городин, О.И. Ковалевская и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т.25, №6. – С. 83-89.

34. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, Е.В. Резник, Э.Т. Гасанова и др. // Архив внутренней медицины. – 2018. – Т.8, №5. – С. 333-345.

35. Королева А.А., Журавков В.Л., Метельский С.М. Принципы лечения хронической обструктивной болезни легких с позиций GOLD 2014 года // Военная медицина. – 2014. – №2. – С. 102-105.

36. Кочегарова Е.Ю., Колосов В.П. Значение прокальцитонина и цитокинов в прогнозировании осложненного течения внебольничной пневмонии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – №40. – С. 48-51.

37. Кравченко А.Я., Черняева Ю.М. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности // Клин. медицина. – 2013. – №10. – С. 11-16.

38. Лебединская М.Н., Березняков В.И. Внебольничная пневмония у больных с хронической сердечной недостаточностью: трудности диагностики // Болезни и антибиотики. – 2012. – №1. – С. 5-28.

39. Макарова Н.А. Эритропоэтин и биостимуляция системы транспорта кислорода при хронической сердечной недостаточности // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – №3. – С. 143-144.

40. Маркеры сердечной недостаточности в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка у лиц с мерцательной аритмией / А.В. Колесникова, А.Я. Ивлева, Е.С. Минина, Ю.А. Воронцова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012. – №1. – С. 90-93.

41. Маркеры системного воспаления и компоненты системы матриксных металлопротеиназ - тканевых ингибиторов металлопротеиназ при различных стадиях хронической сердечной недостаточности / Егорова Е.Н.,

Кузьмина М.А., Мазур В.В. и др. // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14, №1-2. – С. 139-142.

42. Моисеев С.В. Новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий: ошибки и практические аспекты применения // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т.25, №1. – С. 19-25.

43. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности / Е.А. Медведева, Е.А. Суркова, Л.В. Лимарева, Ю.В. Щукин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.21, №8. – С. 86-91.

44. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2000. – Т.1, №4. – С. 139-143.

45. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т.Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т.14, №7. – С. 379-472.

46. Ненашева Н.М. GINA 2014: обзор некоторых основных изменений // Практическая пульмонология. – 2014. – №3. – С. 2-14.

47. Новые рекомендации EHRA по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии российских экспертов / С.Г. Канорский, С.Р. Гиляревский, А.В. Тарасов и др. // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Т.6, №19. – С. 44-56.

48. Обрезан А.Г., Куликова Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.22, №9. – С. 83-92.

49. Озова Е.М., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов // Кардиология. – 2007. – №7. – С. 52-64.

50. Опыт применения компьютерной томографии высокого разрешения легких в диагностике и оценке результатов лечения внебольничной пневмонии /

А.В. Струтынский, А.Л. Юдин, Д.В. Семенов и др. // Пульмонология. – 2011. – №4. – С. 68-70.

51. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с разной степенью тяжести эндогенной интоксикации / Б.И. Гельцер, А.П. Ким, В.Н. Котельников, А.Б. Макаров // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т.14, №3. – С. 35-41.

52. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова и др. // Терапевт. арх. – 2016. – №9. – С. 17-22.

53. Оценка некоторых показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с внебольничной пневмонией // Н.В. Бедило, Н.А. Воробьева, Н.В. Исмайлова и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №1. – С. 33-38.

54. Оценка прогностической значимости биомаркеров у больных хронической сердечной недостаточностью / А.П. Ройтман, О.Ю. Лысиков, А.В. Бугров и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т.59, №7. – С. 11-14.

55. Павлова, Л.И., Гямджян К.А. Биомаркеры при хронической сердечной недостаточности // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. – 2014. – №1. – С. 3-7.

56. Показатели воспалительных реакций, гемостаза и эндотелиоза при тяжелой пневмонии в зависимости от исходов заболевания и их сопряжение / А.П. Момот, И.В. Балацкая, Т.И. Мартыненко и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №2. – С. 344-352.

57. Попова К.А., Авдеев С.Н. Значение натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности и других заболеваний // Пульмонология. – 2006. – №4. – С. 106-111.

58. Потенциальные возможности мониторинга концентрации прокальцитонина при проведении антибактериальной терапии инфекций

нижних дыхательных путей / Н.Б. Лазарева, М.В. Журавлева, А.Б. Прокофьев, Е.В. Ших // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т.63, №1-2. – С. 32-37.

59. Предикторы летальности от внебольничной пневмонии в современных условиях работы пульмонологического центра / Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Л.В. Поваляева и др. // Вестн. современной клинической медицины. – 2015. – Т.8, №4. – С. 19-22.

60. Пресепсин и прокальцитонин – маркеры сепсиса и тяжелой пневмонии / Е.А. Титова, Е.М. Реуцкая, З.А. Титова и др. // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – №2(6). – С. 81-85.

61. Прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью (по материалам XIX-XII конгрессов Европейского общества кардиологов) / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, Ф.Э. Томлева и др. // Терапевт. арх. – 2002. – №9. – С. 70-73.

62. Прогнозирование прогрессирования хронической сердечной недостаточности ишемического генеза с учетом иммунологических показателей / В.П. Омельченко, С.А. Затонский, А.А. Демидова, И.А. Демидов // Фундаментальные исследования. – 2014. – №4-2. – С. 325-329.

63. Прокальцитонин как важный биологический маркер воспаления у больных с внебольничной пневмонией / Г.Ж. Бекиева, А.К. Мырзаахматова, Г.М. Баитова, Н.Н. Бримкулов // Здравоохранение Кыргызстана. – 2018. – №4. – С. 27-34.

64. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных кронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №2. – С. 26-31.

65. Рекомендации европейской ассоциации кардиологов 2013 г. по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца / О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай // Крымский терапевтический журнал. – 2014. – №2. – С. 34-37.

66. Роль активации провоспалительных цитокинов и продукции аутоиммунных комплексов в патогенезе сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца / А.Т. Тепляков, М.М. Дебиров, Л.А. Болотская и др. // Клиническая медицина. – 2004. – Т.82, №8. – С. 13-20.

67. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С.Н. Татенкулова, В.Ю. Мареев, К.А. Зыков, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2009. – №1. – С. 4-8.

68. Роль нарушения метаболизма, воспаления, повреждения миокарда в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом / А.П. Ройтман, Т.А. Федоров, Е.А. Иванова и др. // Лабораторная служба. – 2018. – Т.7, №4. – С. 5-10.

69. Сергеева И.В., Демко И.В. Особенности течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 // Русский Медицинский Журнал. – 2017. – Т.25, №18. – С. 1280-1285.

70. Синопальников А.И. Бактериальная пневмония // Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, – Т.1 – С. 474-510.

71. Смирнова М.П., Чижов П.А., Баранов А.А. С-реактивный белок, показатели обмена железа и эритроцитарные индексы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №5. – С. 72-79.

72. Содержание маркеров воспаления и цитокинов в крови больных алкогольной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца на разных стадиях сердечной недостаточности / Л.Ф. Панченко, В.С. Моисеев, С.В. Пирожков и др. // Кардиология. – 2015. – Т.55, №3. – С. 41-48.

73. Стаценко М.Е., Лопушкова, Е.В., Деревянченко М.В. Изучение жесткости магистральных артерий и уровня С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких // Терапия. – 2019. – Т.5, №1. – С. 107-111.

74. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.

75. Сывороточные маркеры воспаления при хронической сердечной недостаточности / И.С. Белякова, Д.С. Тарасочкина, О.С. Полунина и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №2. – С. 68.

76. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. Основные результаты / А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина, О.Ю. Нарусов и др. // Кардиология. – 2016. – Т.56, №7. – С. 25-38.

77. Титова Е.А., Титова З.А. Прокальцитонин при воспалительных заболеваниях // Медицина и образование в Сибири. – 2016. – №1. – С. 2.

78. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Биомаркеры прогноза тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии // Медицинский альянс. – 2018. – №2. – С. 55-60.

79. Тяжелая внебольничная пневмония: новые возможности диагностики и лечения / И.Н. Пасечник, М.Г. Вершинина, П.С. Сальников и др. // Терапевт. – 2015. – №4. – С. 9-16.

80. Уровень NT-proBNP у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / В.В. Кириллова, Л.А. Соколова, В.Н. Мещанинов, В.И. Першанова // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90, №9. – С. 68-72.

81. Хамитов Р.Ф. Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода // Пульмонология. – 2014. – №1. – С. 23-26.

82. Хамуев Я.П., Седов В.П., Сыркин А.Л. Диагностические проблемы сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса левого желудочка // Креативная кардиология. – 2010. – №1. – С. 67-82.

83. Цитокиновый статус и диастолическая функция левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией / А.Г. Полупанов, И.С. Сабиров, Т.Б.

Залова и др. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – №4. – С. 71-77.

84. Черняев А.Л. Диагностические ошибки в пульмонологии // Пульмонология. – 2005. – №3. – С. 5-11.

85. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях // Терапевт. арх. – 2014. – №3. – С. 4-13.

86. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония // Пульмонология. – 2014. –№3. – С. 5-14.

87. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 225 с.

88. Шалаев С.В., Волкова С.Ю. N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида и провоспалительные цитокины у больных ишемической болезнью сердца // Терапевт. арх. – 2009. – №5. – С. 30-36.

89. Шапошник И.И. Современные аспекты диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности: что нового? // Терапия. – 2017. – №1(11). – С. 114-120.

90. Шелепко А.Ф. Внебольничная пневмония, сочетанная с кардиальной патологией: особенности клиники, диагностики и лечения // Пульмонология. – 2010. – №1. – С. 87-92.

91. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. // Eur. Heart J. – 2016. – Vol.37, №27. – P. 2129-2200.

92. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics inprimary care patients with cough and fever / J. Steurer, U. Held, A. Spaar et al. // BMC Med. – 2011. Vol.9:56.

93. A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure / M. Liu, J. Chen, D. Huang et al. // Heart. Asia. – 2014. – Vol.6, №1. – P. 130-136.

94. A New Prognosis Score to Predict Mortality After Acute Pneumonia in Very Elderly Patients / A. Putot, J. Tetu, S. Perrin et al. // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2016. – Vol.17, №12. – P. 1123-1128.

95. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation / S.J. Wieczorek, A.H. Wu, R.Christenson et al. // Am. Heart. J. – 2002. – Vol.144, №5. – P. 834-839.

96. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia / Y. Claessens, T. Mathevon, G. Kierzek et al. // Intensive Care Med. – 2010. – Vol.36, №5. – P. 799-809.

97. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / J. Ramirez, S. Aliberti, M. Mirsaeidi et al. // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol.47, №2. – 182-187.

98. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestionet al. / L.N.L. Van Aelst, M. Arrigo, R. Placido et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2018. – Vol.20, №4. – P. 738-747.

99. Adrenal function is related to prognosis in moderate community-acquired pneumonia / M. Kolditz, M. Halank, B. Schulte-Hubbert et al. // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol.36, №3. – P. 615-621.

100. Adult Outpatients With Acute Cough Due to Suspected Pneumonia or Influenza: CHEST Guideline and Expert Panel Reportet / A.T. Hill, P.M. Gold, A.A. El Solh et al. // Chest. – 2019. – Vol.155, №1. – P. 155-167.

101. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia / J.H. Lee, J. Kim, K. Kim et al. // J. Crit. Care. – 2011. – Vol.26, №3. – P. 287-94.

102. An evaluation of clinical stability criteria to predict hospital course in community-acquired pneumonia / A.R. Akram, J.D. Chalmers, J.K. Taylor et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2013. – Vol.19, №12. – P. 1174-1180.

103. An J.D., Zhang Y.P., Zhou J.H. Levels of serum brain natriuretic peptide in children with congestive heart failure or with severe pneumonia // Zhongguo. Dang. Dai. Er. Ke. Za. Zhi. – 2006. – Vol.8, №3. – P. 201-204.

104. Analysis of the characteristics of cellular immune function and its prognostic risk factors in patients with community-acquired pneumonia / T. Ding, L. Gao, L. Zheng et al. // Zhonghua. Wei. Zhong. Bing. Ji. Jiu. Yi. – 2019. – Vol.31, №6. – P. 684-688.

105. Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study / K. Xiao, L.X. Su, B.C. Han et al. // J. Thorac. Dis. – 2013. – Vol.5, №5. – P. 626-633.

106. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission – randomized trial / K.B. Kristofferson, O.S. Sogaard, C. Wejse et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol.15, №5. – P. 481-487.

107. Application value of procalcitonin clearance rate on clinical outcome in patients with severe pneumonia / G. Zheng, J. Zhang, Y. Yuan et al. // Zhonghua. Wei. Zhong. Bing. Ji. Jiu. Yi. Xue. – 2019. – Vol.31, №5. – P. 566-570.

108. Are there differences in acute phase inflammation markers regarding the type of heart failure? / I.J. Sánchez-Lázaro, L. Almenar-Bonet, E. Reganon-Salvador et al. // Heart int. – 2011. – Vol.6, №2:e17.

109. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation / J.G. Smith, C. Newton-Cheh, P. Almgren et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol.56, №21. – P. 1712-1719.

110. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia – influence of antimicrobial pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ / S. Krüger, S. Ewig, J. Kunde et al. / Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol.411, №23-24. – P. 1929-1934.

111. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia / E.M. Mortensen, W.N. Kapoor, C.C. Chang et al. // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol.37, №12. – P. 1617-1624.

112. Association between C-reactive protein levels at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure / H. Matsumoto, T. Kasai, A. Sato et al. // Heart. Vessels. – 2019 May 18. doi: 10.1007/s00380-019-01435-9.

113. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction / R.A. de Boer, M. Nayor, C.R. deFilippi et al. // JAMA. Cardiol. – 2018. – Vol.3, №3. – P. 215-224.

114. Association of serum procalcitonin and C-reactive protein levels with CURB-65 criteria among patients with community-acquired pneumonia / F. Keramat, H.R. Ghasemi Basir, E. Abdoli et al. // Int. J. Gen. Med. – 2018. – Vol.13, №11. – P. 217-223.

115. Association of serum total cholesterol and left ventricular ejection fraction in patients with heart failure caused by coronary heart disease / Y. Liu, Z. Hao, C. Xiao et al. // Arch. Med. Sci. – 2018. – Vol.14, №5. – P. 988-994.

116. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases / T. Mueller, I. Leitner, M. Egger et al. // Clin. Chim. Acta. – 2015 – Vol.445. – P. 155-160.

117. Bacteremia Prediction Model for Community-acquired Pneumonia: External Validation in a Multicenter Retrospective Cohort / B. Kim, J. Choi, K. Kim et al. // Acad. Emerg. Med. – 2017. – Vol.24, №10. – P. 1226-1234.

118. Balling L., Gustafsson F. Copeptin in Heart Failure // Adv. Clin. Chem. – 2016. – Vol.73. – P. 29-64.

119. Berg P., Lindhardt B.Ø. The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia – a systematic review // Dan. Med. J. – 2012. – Vol.59, №3:A4357.

120. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / G.M. Felker, V. Hasselblad, A.F. Hernandez, C.M. O'Connor // Am. Heart. J. – 2009. – Vol.158, №3. – P. 422-430.

121. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definition Working Group // Clin. Pharmacol Ther. – 2001. – Vol.69, №3. – P. 89-95.

122. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis / D. Viasus, G. Del Rio-Pertuz, A.F. Simonetti et al. // J. Infect. – 2016. – Vol.72, №3. – P. 273-282.

123. Biomarkers in community-acquired pneumonia: a state-of-the-art review / R. Seligman, L.F. Ramos-Lima, A. Oliveira Vdo et al. // Clinics (Sao Paulo). – 2012. – Vol.67, №11. – P. 1321-1325.

124. Biomarkers of Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction / M. Senni, E. D'Elia, M. Emdin et al. // Handb. Exp. Pharmacol. – 2017. – Vol.243. – P. 79-108.

125. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction / P. Moliner, J. Lupón, J. Barallat et al. // Int. J. Cardiol. – 2018. – Vol.257. – P. 188-192.

126. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia / P. Schuetz, A. Litke, W.C. Albrich, B. Mueller // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol.26, №2. – P. 159-167.

127. Boyd A.R., Orihuela C.J. Dysregulated inflammation as a risk factor for pneumonia in the elderly // Aging Dis. – 2011. – Vol.2, №6. – P. 487-500.

128. Bozkurt B., Mann D.L., Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure // Heart. Fail. Rev. – 2010. – Vol.15, №4. P. 331-341.

129. Brar N.K., Niederman M.S. Management of community-acquired pneumonia: a review and update // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2011. – Vol.5, №1. – P. 61-78.

130. Brown J.S. Biomarkers and community-acquired pneumonia // Thorax. – 2009. – Vol.64, №7. – P. 556-558.

131. Brown J.S. Community-acquired pneumonia // Clin. Med. – 2012. – Vol.12, №6. – P. 538-543.

132. Brunkhorst F.M. Endotoxins in chronic heart failure // Lancet. – 1999. – Vol.354, №9178. – P. 599-600.

133. Bruunsgaard H. The clinical impact of systemic low-level inflammation in elderly populations. With special reference to cardiovascular disease, dementia and mortality // Dan. Med. Bull. – 2006. – Vol.53, №3. – P. 285-309.

134. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 / W.S. Lim, S.V. Baudouin, R.C. George et al. // Thorax. – 2009; Vol.64, №3:iii1-55.

135. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study / P.A. McCullough, P. Duc, T. Omland et al. // Am. J. Kidney. Dis. – 2003. – Vol.41, №3. – P. 571-579.

136. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. / P. Porapakkham, P. Porapakkham, H. Zimmet // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol.170, №6. – P. 507-514.

137. Can N-terminal pro B-type natriuretic peptide, neutrophil-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein help to predict short and long term mortality? / I. Ozmen, Z. Karakurt, C. Salturk et al. // Bratisl. Lek. Listy. – 2016. – Vol.117, №10. – P. 587-594.

138. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial / D.F. Postma, C. Spitoni, C.H. van Werkhoven et al. // BMC. Infect. Dis. – 2019. – Vol.19, №1:17.

139. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects / A.E. Stanciu, R.G. Vatasescu, M.M. Stanciu et al. // Clin. Biochem. – 2013. – Vol.46, №3 – P. 230-234.

140. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German

Competence Network, CAPNETZ. / S. Krüger, S. Ewig, S. Giersdorf et al. German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2010. – Vol.182, №11. – P. 1426-1434.

141. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia / F. Violi, R. Cangemi, M. Falcone et al. // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol.64, №11. – P. 1486-1493.

142. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia // Am. J. Med. – 2008. – Vol.121, №3. – P. 219-225.

143. Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based study / A. Mor, R.W. Thomsen, S.P. Ulrichsen, H.T. Sørensen // Eur. J. Intern. Med. – 2013. – Vol.24, №4. – P. 349-353.

144. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / M.A. Munger, B. Johnson, I.J. Amber et. al. // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol.77, №9. – P. 723-727.

145. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure / M. Petretta, G.L. Condorelli, L. Spinelli et al. // Am. Heart. J. – 2000. – Vol.140, №6:E28.

146. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections / B. Müller, E. Süess, P. Schuetz et al. // J. Intern. Med. – 2006. – Vol.260, №6. – P. 568-576.

147. Clinical and echocardiographic findings of newly diagnosed acute decompensated heart failure in elderly patients / J. Moon, S.M. Kang, I.J. Cho et al. // Yonsei. Med. J. – 2011. – Vol. 52, №1. – P. 33-38.

148. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia / M.A. García-Ordóñez, J.M. García-Jiménez, F. Páez et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2001. – Vol.20, №1. – P. 14-19.

149. Clinical characterisation of pneumonia caused by atypical pathogens combining classic and novel predictors / M. Masiá, F. Gutiérrez, S. Padilla et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2007. – Vol.13, №2. – P. 153-161.

150. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial / L. Peyrin-Biroulet, W. Reinisch, J.F. Colombel et al. // Gut. – 2014. – Vol.63, №1. – P. 88-95.

151. Clinical outcomes associated with the use of subcutaneous insulin-by-glucose sliding scales to manage hyperglycemia in hospitalized patients with pneumonia / T. Becker, A. Moldoveanu, T. Cukierman, H.C. Gerstein // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol.78, №3. – P. 392-397.

152. Clinical potential of C-reactive protein and procalcitonin serum concentrations to guide differential diagnosis and clinical management of pneumococcal and Legionella pneumonia / R. Bellmann-Weiler, M. Ausserwinkler, K. Kurz et al. // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol.48, №5. – P. 1915-1917.

153. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia / D.I. Agapakis, D. Tsantilas, P. Psarris et al. // Respirology. – 2010. – Vol.15, №5. – P. 796-803.

154. Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients / T. Maruyama, E.C. Gabazza, J. Morser et al. // Respir. Med. – 2010. – Vol.104, №4. – P. 584-592.

155. Community-acquired pneumonia in older patients: does age influence systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia? / E. Kelly, R.E. MacRedmond, G. Cullen et al. // Respirology. – 2009. – Vol.14, №2. – P. 210-216.

156. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study / R. Zalacain, A. Torres, R. Celis et al. // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol.21, №2. – P. 294-302.

157. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes / N. Fernández-Sabé, J. Carratalà, B. Rosón et al. // Medicine (Baltimore). – 2003. – Vol.82, №3. – P. 159-169.

158. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: Diagnosis, incidence and predictors / H. von Baum, T. Welte, R. Marre et al. // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol.35, №3. – P. 598-605.

159. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study / S. Blankenberg, M. McQueen, M. Smieja et al. // Circulation. – 2006. – Vol.114, №3. – P. 201-208.

160. Contrasting inflammatory responses in severe and non-severe community-acquired pneumonia / R. Fernandez-Botran, S.M. Uriarte, F.W. Arnold et al. // Inflammation. – 2014. – Vol.37, №4. – P. 1158-1166.

161. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project / S. Blankenberg, T. Zeller, O. Saarela et al. // Circulation. – 2010. – Vol.121, №22. – P. 2388-2397.

162. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia / J. Almirall, I. Bolíbar, P. Toran et al. // Chest. – 2004. – Vol.125, №4. – P. 1335-1342.

163. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality // Circulation. – 2012. – Vol.125, №6. – P. 773-781.

164. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores / A. Lacoma, A. Bas, P. Tudela et al. // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2014. – Vol.32, №3. – P. 140-146.

165. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure / J.L. Alonso-Martínez, B. Llorente-Diez, M. Echegaray-Agara et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2002. – Vol.4, №3. – P. 331-336.

166. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness / J.P. Haran, F.L. Beaudoin, S. Suner, S. Lu // Am. J. Emerg. Med. – 2013. – Vol.31, №1. – P. 137-144.

167. C-reactive protein decrease associates with mortality reduction only in heart failure with preserved ejection fraction / P. Lourenço, J. Pereira, A. Ribeiro et al. // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2019. – Vol.20, №1. – P. 23-29.

168. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia / A. Ruiz-González, M. Falguera, J.M. Porcel et al. // Eur. J. Intern. Med. – 2010. – Vol.21, №6. – P. 548-552.

169. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan / I.S. Anand, R. Latini, V.G. Florea et al. // Circulation. – 2005. – Vol.112, №10. – P. 1428-1434.

170. C-reactive protein to distinguish pneumonia from acute decompensated heart failure / E. Joffe, D. Justo, N. Mashav et al. // Clin. Biochem. – 2009. – Vol.42, №16-17. – P. 1628-1634.

171. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: Heart and Soul Study / E.S. Williams, S.J. Shah, S. Ali et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2008. – Vol.10, №1. – P.63-69.

172. C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia – influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ / S. Krüger, S. Ewig, J. Kunde et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – Vol.64, №1. – P. 159-162.

173. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia / R. Menéndez, J.M. Sahuquillo-Arce, S. Reyes et al. // Chest. – 2012 – Vol.141, №6. – P. 1537-1545.

174. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Aukrust, T. Ueland, E. Lien et al. // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol.83, №3. – P. 376-382.

175. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) / A. Deswal, N.J.

Petersen, A.M. Feldman et al. // Circulation. – 2001. – Vol.103, №16. – P. 2055-2059.

176. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia / I. de Werra, C. Jaccard, S.B. Corradin et al. // Crit. Care. Med. – 1997. – Vol.25, №4. – P. 607-613.

177. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study / W.S. Lim, M.M. van der Eerden, R. Laing et al. // Thorax. – 2003. – Vol.58, №5. – P. 377-382.

178. Delayed resolution of pneumonias / H.L. Israel, W. Weiss, G.M. Eisenberg et al. // Med. Clin. North. Am. – 1956. – Vol.40, №5. – P. 1291-1303.

179. Depressive symptoms and inflammation in patients hospitalized for heart failure / P. Johansson, I. Lesman-Leegte, E. Svensson et al. // Am. Heart. J. – 2011. – Vol.161, №6. – P. 1053-1059.

180. Detection of serum procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in patients with pneumonia and sepsis / G.B. Liu, X.Q. Cui, Z.B. Wang et al. // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2018. – Vol.32, №5. – P. 1165-1169.

181. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers / A.A. El-Solh, L. Pineda, P. Bouquin et al. // BMC Geriatrics. – 2006. – Vol.6:12.

182. Deuchar G.A., Opie L.H., Lecour S. TNFalpha is required to confer protection in an in vivo model of classical ischaemic preconditioning // Life. Sci. – 2007. – Vol.80, №18. – P. 1686-1691.

183. Di Napoli M., Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor // Stroke. – 2001. – Vol.32, №4. – P. 917-924.

184. Diagnosing heart failure with NT-proBNP point-of-care testing: lower costs and better outcomes. A decision analytic study / C. Bugge, E.M. Sether, A. Pahle et al. // BJGP. Open. – 2018. – Vol.2, №3:bjgpopen18X101596. doi: 10.3399/bjgpopen18X101596.

185. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia / Müller B., Harbarth S., Stolz D. et al. // BMC. Infect. Dis. – 2007. – Vol.7:10

186. Diagnostic and prognostic properties of procalcitonin in patients with acute dyspnea: Data from the ACE 2 Study / K. Berge, M.N. Lyngbakken, G. Einvik et al. // Clin. Biochem. – 2018. – Vol.59. – P. 62-68.

187. Diagnostic and Prognostic Utility of Procalcitonin in Patients Presenting to the Emergency Department with Dyspneaet / G.A. Alba, Q.A. Truong, H.K. Gaggin et al. // Am. J. Med. – 2016. – Vol.129, №1. – P. 96-104.

188. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired pneumonia / A. Örtqvist, J. Hedlund, B. Wretlind, A. et al. // Scand. J. Infect. Dis. – 1995. – Vol.27, №5. – P. 457-462.

189. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia / M. Horie, M. Ugajin, M. Suzuki et al. // Am. J. Med. Sci. – 2012. – Vol.343, №1. – P. 30-35.

190. Diagnostic and prognostic values of admissionprocalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit / N. Boussekey, O. Leroy, H. Georges et al. // Infection. – 2005. – Vol.33, №4. – P. 257-263.

191. Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia / C. Chen, M. Yan, C. Hu et al. // Med. Sci. (Paris). – 2018. – Vol.34, №F1. – P. 26-32.

192. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection / D. Stolz, M. Christ-Crain, M.M. Gencay et al. // Swiss. Med. Wkly. – 2006. – Vol.136, №27-28. – P. 434-440.

193. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy // Eur. J. Heart. Fail. 2017. – Vol.19, №2. – P. 167-176.

194. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction / S. de Denus, J. Lavoie, A. Ducharme et al. // Can. J. Cardiol. – 2012. – Vol.28, №1. – P. 62-68.

195. Disordered breathing during sleep and exercise in idiopathic pulmonary fibrosis and the role of biomarkers / R.N. Lee, E. Kelly, G. Nolan et al. // QJM. – 2015. – Vol.108, №4. – P. 315-323. НЕТ ссылки в тексте

196. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis / R. Kell, A. Haunstetter, T.J. Dengler et al. // Eur. Heart J. – 2002. – Vol.23, №1. – P. 70-78.

197. Early prediction of treatment failure in severe community-acquired pneumonia: The PRoFeSs score / J.M. Pereira, O. Laszczyńska, A. Azevedo et al. // J. Crit. Care. – 2019. – Vol.53. – P. 38-45.

198. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure / J.W. Fung, C.M. Yu, G. Yip et al. // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol.92, №4. – P. 406-410.

199. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy / T. Ohtsuka, M. Hamada, G. Hiasa et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol.37, №2. – P. 412-417.

200. Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Derosa, P. Maffioli, L.E. Simental-Mendia et al. // Pharmacol. Res. – 2016. – Vol.111. – P. 394-404.

201. Effect of Elevated C-Reactive Protein Level at Discharge on Long-Term Outcome in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure / Y. Minami, K. Kajimoto, N. Sato, N. Hagiwara // Am. J. Cardiol. – 2018. – Vol.121, №8. – P. 961-968.

202. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure / L. Gullestad, P. Aukrust, T. Ueland et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol.34, №7. – P. 2061-2067.

203. Effect of losartan on circulating TNFalpha levels and left ventricular systolic performance in patients with heart failure / A. Gurlek, M. Kilickap, I. Dincer et al. // J. Cardiovasc. Risk. – 2001. – Vol.8, №5. – P. 279-282.

204. Effect of procalcitoninbased guidelines vs. standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections. The ProHOSP Randomized Controlled Trial / P. Schuetz, M. Christ-Crain, R. Thomann et al. // JAMA. – 2009. – Vol.302, №10. – P. 1059-1066.

205. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey / P. Schuetz, M. Batschwaroff, F. Dusemund et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2010. – Vol.29, №3. – P. 269-277.

206. Effects of different training modalities on circulating anabolic/catabolic markers in chronic heart failure / P. Feiereisen, M. Vaillant, G. Gilson, C. Delagardelle // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. – 2013. – Vol.33, №5. – P. 303-308.

207. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer et al // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol.323, №4. – P. 236-241.

208. Elevated C-reactive protein increases diagnostic accuracy of algorithm-defined stroke-associated pneumonia in afebrile patients / L. Kalra, C.J. Smith, J. Hodsoll et al. // Int. J. Stroke. – 2019. – Vol.14, №2. – P. 167-173.

209. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients / W. Lian, X. Gu, Y. Qin, X. Zheng // Intern. Med. – 2011. – Vol.50, №15. – P. 1523-1527.

210. Elster S.K., Braunwald E., Wood H.F. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure // Am. Heart. J. – 1956. – Vol.51, №4. – P. 533-541.

211. Emergence of parapneumonic empyema in the USA / C.G. Grijalva, Y. Zhu, J.P. Nuorti, M.R. Griffin // Thorax. – 2011. – Vol.66, №8. – P. 663-668.

212. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study / J. Niebauer, H.D. Volk, M. Kem et al. // Lancet. – 1999. – Vol. 353, №9167. – P. 1838-1842.

213. Environmental risk factors for community-acquired pneumonia hospitalization in older adults / M. Loeb, B. Neupane, S.D. Walter et al. // J. Am. Geriatr. Soc. – 2009. – Vol.57, №6. – P. 1036-1040.

214. Epidemiology and long-term clinical and biologic risk factors for pneumonia in community-dwelling older Americans: analysis of three cohorts / S. Yende, K. Alvarez, L. Loehr et al. // Chest. – 2013. – Vol.144, №3. – P. 1008-1017.

215. Epidemiology of community-acquired pneumonia at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain / F. Gutiérrez, M. Masiá, J.C. Rodriguez et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2005. – Vol.11, №10. – P. 788-800.

216. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study / A. Vila-Corcoles, O. Ochoa-Gondar, T. Rodriguez-Blanco et al. // Respir. Med. – 2009. – Vol.103, №2. – P. 309-316.

217. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly / G.L. Woods, R.D. Isaacs, K.A. McCarroll, I.R. Friedland // J. Am. Geriatr. Soc. – 2003. – Vol.51, №11. – P. 1526-1532.

218. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G Filippatos et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2008. – Vol.10, №10. – P. 933-989.

219. Estella A. Cytokine levels in bronchoalveolar lavage and serum in 3 patients with 2009 Influenza A(H1N1)v severe pneumonia // J. Infect. Dev. Ctries. – 2011. – Vol.5, №7. – P. 540-543.

220. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia / T. Ishiguro, N. Takayanagi, S. Yamaguchi et al. // Intern. Med. – 2013. – Vol.52, №3. – P. 317-324.

221. Etiology of severe pneumonia in the very elderly / A.A. El-Solh, P. Sikka, F. Ramadan, J. Davies // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2001. – Vol.163, №3. – P. 645-651.

222. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia / D.R. Murdoch, R.T. Laing, G.D. Mills et al. // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol.39, №10. – P. 3495-3498.

223. Evaluation of a rapid test (QuickVue) compared with the shell vial assay for detection of influenza virus clearance after antiviral treatment / N. Bellei, D. Benfica, A.H. Perosa et al. // J. Virol. Methods. – 2003. – Vol.109, №1. – P. 85-88.

224. Evaluation of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, procalcitonin, and mid-regional pro-adrenomedullin for the diagnosis and risk stratification of dyspneic ED patients / O. Cinar, E. Cevik, A. Acar et al. // Am. J. Emerg. Med. – 2012. – Vol.30, №9. – P. 915-920.

225. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial / P. Schuetz, A. Kutz, E. Grolimund et al. // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol.175. – P. 464-472.

226. Expression Levels of Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5) and Related Inflammatory Cytokines Associated with Severity, Prognosis, and Causative Pathogen in Patients with Community-Acquired Pneumonia / X. Wang, J. Guo, Y. Wang et al. // Med. Sci. Monit. – 2018. – Vol.24. – P. 3620-3630.

227. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia / R. Martínez , R. Menéndez, S. Reyes et al. // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol.37, №2. – P. 393-399.

228. Falk G., Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies // Fam. Pract. – 2009. – Vol.26, №1. – P. 10-21.

229. Farah R., Khamisy-Farah R., Makhoul N. Consecutive Measures of CRP Correlate with Length of Hospital Stay in Patients with Community-Acquired Pneumonia // Isr. Med. Assoc. J. – 2018. – Vol.20, №6. – P. 345-348.

230. Fatigue, inflammation, and projected mortality in heart failure / A.M. Fink, R.C. Gonzalez, T. Lisowski et al. // J. Card. Fail. – 2012. – Vol.18, №9. – P. 711-716.

231. Florin T.A., Ambroggio L. Biomarkers for Community-Acquired Pneumonia in the Emergency Department // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2014. – Vol.16, №12:451.

232. Fontes JA, Rose N.R., Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure // Cytokine. – 2015. – Vol.74, №1. – P. 62-68.

233. Frisbee J., Heidel R.E., Rasnake M.S. Adverse Outcomes Associated With Potentially Inappropriate Antibiotic Use in Heart Failure Admissions // Open Forum Infect Dis. – 2019. – Vol.6, №6:ofz220. doi: 10.1093/ofid/ofz220.

234. Fung H.B., Monteagudo-Chu M.O. Community-acquired pneumonia in the elderly // Am. J. Geriatr. Pharmacother. – 2010. – Vol.8, №1. – P. 47-62.

235. Gene expression and levels of IL-6 and TNFα in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure / V. Eskandari, A.A. Amirzargar, M.J. Mahmoudi et al. // Ir. J. Med. Sci. – 2018. – Vol.187, №2. – P. 359-368.

236. Gilbert D.N. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol.52 (Suppl. 4) – P. 346-350.

237. González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient // Rev. Esp. Quimioter. – 2014. – Vol.27, №1. – P. 69-86.

238. Guo S., Mao X., Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia // Respir. Res. – 2018. – Vol.19, №1. – P. 193.

239. Hedlund J., Hansson L.O. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis // Infection. – 2000. – Vol.28, №2. – P. 68-73.

240. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure / K. Maeda, T. Tsutamoto, A. Wada et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol.36, №5. – P. 1587-1593.

241. High resolution CT findings in community-acquired pneumonia / N. Tanaka, T. Matsumoto, T. Kuramitsu et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. – 1996. – Vol.20, №4. – P. 600-608.

242. High sensitivity C-reactive protein predicts nonresponders and cardiac deaths in severe heart failure patients after CRT implantation / M. Kamioka, H. Suzuki, S. Yamada et al. // Int. Heart. J. – 2012. – Vol.53, №5. – P. 306-312.

243. High-Resolution Computed Tomography for the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia / H. Syrjälä, M. Broas, I. Suramo et al. // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol.27, №2. – P. 358-363.

244. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure / N. Lamblin, F. Mouquet, B. Hennache et al. // Eur. Heart. J. – 2005. – Vol.26, №21. – P. 2245-2250.

245. Holter J.C., Müller F., Bjørang O. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway // BMC Infect. Dis. 2015. – Vol.15: 64.

246. Hunt S.A. Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol.46:e1-82.

247. Huynh K., Van Tassell B., Chow S.L. Predicting therapeutic response in patients with heart failure: the story of C-reactive protein // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2015. – Vol.13, №2. – P. 153-161.

248. IL-6 and TNF-α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients / M.R. Bacci, R.C. Leme, N.P. Zing et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2015. – Vol.48, №5. – P. 427-432.

249. Impact of microbial aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia / J. Quah, B. Jiang, P.C. Tan et al. // BMC. Infect. Dis. – 2018. – Vol.18, №1: 451.

250. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: A cohort study / W. Nseir, R. Farah, J. Mograbi, N. Makhoul et al. // J. Crit. Care. – 2013. – Vol.28, №3. – P. 291-295.

251. Incidence of cardiovascular events after hospital admission for pneumonia / T.W. Perry, M.J. Pugh, G.W. Waterer et al. // Am. J. Med. – 2011 – Vol.124, №3. – P. 244-251.

252. Increased lung neutrophil apoptosis and inflammation resolution in nonresponding pneumonia / I. Moret, M.J. Lorenzo, B. Sarria et al. // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol.38, №5. – P. 1158-1164.

253. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure / D.J. Lok, I.T. Klip, S.I. Lok et al. // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol.112, №6. – P. 831-837.

254. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure / W.H. Yin, J.W. Chen, H.L. Jen et al. // Am. Heart. J. – 2004. – Vol.147, №5. – P. 931-938.

255. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults / L.A. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto et al. // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol.44 (Suppl.2). – P. 27-72.

256. Inflammation and cardio-renal interactions in heart failure: a potential role for interleukin-6 / J.C. Hanberg, V.S. Rao, T. Ahmad et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2018. – Vol.20, №5. – P. 933-934.

257. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia / P. Ramírez, M. Ferrer, V. Marti et al. // Crit. Care. Med. – 2011. – Vol.39, №10. – P. 2211-2217.

258. Inflammatory biomarkers are associated with aetiology and predict outcomes in community-acquired pneumonia: results of a 5-year follow-up cohort study / W.W. Siljan, J.C. Holter, A.E. Michelsen et al. // ERJ. Open Res. – 2019. – Vol.5, №1. pii: 00014-2019.

259. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders / S. von Haehling, J.C. Schefold, M. Lainscak et al. // Heart. Fail. Clin. – 2009. – Vol.5, №4. – P. 549-560.

260. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study // A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B.M. Psaty et al. / J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol.55, №19. P. 2129-2137.

261. Inflammatory markers and left ventricular diastolic dysfunction in a family-based population study / M. Kloch, K. Stolarz-Skrzypek, A. Olszanecka et al. // Kardiol. Pol. – 2019. – Vol.77, №1. – P. 33-39.

262. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study / R.S. Vasan, L.M. Sullivan, R. Roubenoff et al. // Circulation. – 2003. – Vol.107, №11. – P. 1486-1491.

263. Inflammatory markers as related to disease severity in patients with chronic heart failure: limited effects of exercise training / R. Byrkjeland, B.B. Nilsson, A.S. Westheim et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2011. – Vol.71, №7. – P. 598-605.

264. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis / S. Yende, G. D'Angelo, J.A. Kellum et al. // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2008. – Vol.177, №11. – P. 1242-1247.

265. Inflammatory mediators in Chinese patients with congestive heart failure / Y. Wang, Y. Zhou, L. Meng et al. // J. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol.49, №5. – P. 591-599.

266. Inflammatory mediators in chronic heart failure in North India / J. Fedacko, R.B. Singh, A. Gupta et al. // Acta. Cardiol. – 2014. – Vol.69, №4. – P. 391-388.

267. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP – Results from the German competence network CAPNETZ / S. Krüger, S. Ewig, J. Papassotiriou et al. // Respir. Res. – 2009. – Vol.10:65.

268. Inflammatory pathways in patients with heart failure and preserved ejection fraction / M. Niethammer, M. Sieber, S. von Haehling et al. // Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol.129, №1. – P. 111-117.

269. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia / C. Guertler, B. Wirz, M. Christ-Crain et al. // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol.37, №6. – P. 1439-1446.

270. Influence of comorbid conditions on long-term mortality after pneumonia in older people / S. Yende, D.C. Angus, I.S. Ali et al. // J. Am. Geriatr. Soc. – 2007. – Vol.55, №4. – P. 518-525.

271. Interaction between interleukin-6 and angiotensin II receptor 1 in the hypothalamic paraventricular nucleus contributes to progression of heart failure / T.Wang, W. Gao, K. Xiao et al. // Mol. Med. Rep. – 2017. – Vol.15, №6. – P. 4259-4265.

272. Interleukin 1, interleukin 6, interleukin 10, and tumor necrosis factor α in active and quiescent systemic lupus erythematosus / A. Cigni, P.V. Pileri, R. Faedda et al. // J. Investig. Med. – 2014. – Vol.62, №5. – P. 825-829.

273. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ / K. Zobel, P. Martus, M.W. Pletz et al. // BMC Pulm. Med. – 2012. – Vol.12:6.

274. Interleukin-5, interleukin-6, interferon induced protein-10, procalcitonin and C-reactive protein among mechanically ventilated severe community-acquired

viral and bacterial pneumonia patients / J. Karhu, T.I. Ala-Kokko, T. Vuorinen et al. // Cytokine. – 2019. – Vol.113. – P. 272-276.

275. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide / G.M. Boffa, M. Zaninotto, R. Sartor et al. // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2009. – Vol.10, №10. – P. 758-764.

276. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: comparison with C-reactive protein / H. Nishida, T. Horio, Y. Suzuki et al. // Cytokine. – 2011. – Vol.53, №3. – P. 342-346.

277. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure / B. Jug, B.G. Salobir, N. Vene et al. // Heart. Vessels. – 2009. – Vol.24, №4. – P. 271-276.

278. Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy / K. Ptaszynska-Kopczynska, A. Szpakowicz, M. Marcinkiewicz-Siemion et al. // Arch. Med. Sci. – 2017. – Vol.13, №5. – P. 1069-1077.

279. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure / T. Tsutamoto, T. Hisanaga, A. Wada et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol.31, №2. – P. 391-398.

280. Interleukin-6: structure-function relationships / R.J. Simpson, A. Hammacher, D.K. Smith et al. // Protein Sci. – 1997. – Vol.6, №5. – P. 929-955.

281. Interobserver reliability of radiologists interpretations of mobile chest radiographs for nursing home-acquired pneumonia / M.B. Loeb, S.B. Carusone, T.J. Marrie et al. // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2006. – Vol.7, №7. – P. 416-419.

282. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT Investigators / M.N. Albaum, L.C. Hill, M. Murphy et al. // Chest. – 1996. – Vol.110, №2. – P. 343-350.

283. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure / T. Peschel, M. Schönauer, H. Thiele et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2003. – Vol.5, №5. – P. 609-614.

284. Iron status in patients with chronic heart failure / E.A. Jankowska, J. Malyszko., H. Ardehali et al // Eur. Heart. J. – 2013. – Voll.34, №11. – P. 827-834.

285. Janssens J.P., Krause K.H. Pneumonia in the very old // Lancet. Infect. Dis. – 2004. – Vol.4, №2. – P. 112-124.

286. Jereb M., Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical communityacquired pneumonia // Wiener Klinische Wochenschrift. – 2006. – Vol.118, №5-6. – P. 170-174.

287. José A., Corso S.D. Patients hospitalized for community-acquired pneumonia present reduced functional performance // Braz. J. Phys Ther. – 2013. – Vol.17, №4. – P. 351-358.

288. Kaplan V., Angus D.C. Community-acquired pneumonia in the elderly // Crit. Care. Clin. – 2003. – Vol.19, №4. – P. 729-748.

289. Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: Age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2002. – Vol.165, №6. – P. 766-772.

290. Krüger S., Pletz M.W., Rohde G. Biomarkers in community acquired pneumonia - what did we learn from the CAPNETZ study? // Pneumologie. – 2011. – Vol.65, №2. – P. 110-113.

291. Krüger S., Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia // Expert. Rev. Respir. Med. – 2012. – Vol.6, №2. – P. 203-214.

292. Lecour S., James R.W. When are pro-inflammatory cytokines SAFE in heart failure? // Eur. Heart. J. – 2011 – Vol.32, №6. – P. 680-685.

293. Lee M., Snyder A. The role of procalcitonin in community-acquired pneumonia: a literature review // Adv. Emerg. Nurs. J. – 2012. – Vol.34, №3. –P. 259-271.

294. Leli C. Utility of brain natriuretic peptide as prognostic marker in community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease

exacerbation patients presenting to the emergency department // Infez. Med. – 2011. – Vol.19, №4. – P. 235-240.

295. Levels of Proinflammatory Cytokines, Oxidative Stress, and Tissue Damage Markers in Patients with Acute Heart Failure with and without Cardiorenal Syndrome Type1 / G.M. Virzi, A. Breglia, A. Brocca et al. // Cardiorenal. Med. – 2018. – Vol.8, №4. – P. 321-331.

296. Liu L. Changes in cardiovascular hospitalization and comorbidity of heart failure in the United States: findings from the National Hospital Discharge Surveys 1980-2006 // Int. J. Cardiol. – 2011. – Vol.149, №1. – P. 39-45.

297. Long-term follow-up of participants with heart failure in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / L.B. Piller, S. Baraniuk, L.M. Simpson et al. // Circulation. – 2011. – Vol.124, №17. – P. 1811-1818.

298. Luna C.M. C-reactive protein in pneumonia: let me try again // Chest. – 2004. – Vol.125, №4. – P. 1192-1195.

299. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review / E. Cornett, M.B. Novitch, A.D. Kaye et al. // Postgrad. Med. – 2017. – Vol.129, №7. – P. 715-724.

300. Mannel D.N., Echtenacher B. TNF in the inflammatory response // Chem. Immunol. – 2000. – Vol.74. – P. 141-161.

301. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia / R. Menéndez, M. Cavalcanti, S. Reyes et al. // Thorax. –2008. – Vol.63, №5. – P. 447-452.

302. Marrie T.J., File T.M. Jr Bacterial Pneumonia in Older Adults // Clin. Geriatr. Med. – 2016. – Vol.32, №3. – P. 459-477.

303. Meganathan P., Awasthi S. Predicting Complicated Parapneumonic Effusion in Community Acquired Pneumonia: Hospital Based Case-Control Study // Indian. J. Pediatr. – 2019. – Vol.86, №2. – P. 140-147.

304. Metabolic syndrome, inflammation, and incident heart failure in the elderly: the cardiovascular health study / T. Suzuki, R. Katz, N.S. Jenny et al. // Circ. Heart Fail. – 2008. – Vol.1, №4. – P. 242-248.

305. Mid-region pro-adrenomedullin adds predictive value to clinical predictors and Framingham risk score for long-term mortality in stable outpatients with heart failure / Y. Xue, P. Taub, N. Iqbal et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol.15, №12. – P. 1343-1349.

306. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia / C. Prat, A. Lacoma, J. Dominguez et al. // J. Infect. – 2007. – Vol.55, №5. – P. 400-407.

307. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia / M. Masiá, J. Papassotiriou, N.G. Morgenthaler et al. // Clin. Chem. – 2007. – Vol.53, №12. – P. 2193-2201.

308. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule / M. Kanwar, N. Brar, R. Khatib, M.G. Fakin // Chest. 2007. – Vol.131, №6. – P. 1865-1869.

309. Möckel M., Searle J., Maisel A. The role of procalcitonin in acute heart failure patients // ESC. Heart. Fail. – 2017. – Vol.4, №3. – P. 203-208.

310. Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia / S. Fernández-Serrano, J. Dorca, M. Coromines et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2003 – Vol.10, №5. – P. 813-820.

311. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // Heart. – 2007. – Vol.93, №9. – P. 1137-1146.

312. Moya F., Nieto A., R-Candela J.L. Calcitonin Biosynthesis: evidence for a Precursor // Eur. J. Biochem. – 1975. – Vol.55, №2. – P. 407-413.

313. Murdoch D.R. Diagnosis of *Legionella* infection // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol.36, №1. – P. 4-9.

314. Natriuretic and Inflammatory Biomarkers as Risk Predictors of Heart Failure in Middle-Aged Men From the General Population: A 21-Year Follow-Up / C. Ergatoudes, E. Thunström, P.O. Hansson et al. // J. Card. Fail. – 2018. – Vol.24, №9. – P. 594-600.

315. Natriuretic peptide family as diagnostic/prognostic biomarker and treatment modality in management of adult and geriatric patients with heart failure: remaining issues and challenges / Z.L. Zhang, R. Li, F.Y. Yang, L. Xi // J. Geriatr. Cardiol. – 2018. – Vol.15, №8. – P. 540-546.

316. Natriuretic peptide hormones in congestive heart failure: challenges, clinical interpretation and review of studies / H. Alkhawam, M. El-Hunjul, J. Nguyen et al. // Acta. Cardiol. – 2016. – Vol.71, №4. – P. 417-424.

317. Natriuretic peptide-guided management in heart failure / O. Chioncel, S.P. Collins, S.J. Greene et al. // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2016. – Vol.17, №8. – P. 556-568.

318. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide / M.S. Finkel, C.V. Oddis, T.D. Jacob et al. // Science. – 1992. – Vol.257. –P. 387-389.

319. Niederman M.S. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin // Clin. Infect. Dis. –2008. – Vol.47 (Suppl 3). – P. 127-132.

320. Niederman M.S., Ahmed Q.A. Community-acquired pneumonia in elderly patients // Clin. Geriatr. Med. – 2003. – Vol.19, №1. – P. 101-120.

321. Noll D.R., Degenhardt B.F., Johnson J.C. Multicenter Osteopathic Pneumonia Study in the Elderly: Subgroup Analysis on Hospital Length of Stay, Ventilator-Dependent Respiratory Failure Rate, and In-hospital Mortality Rate // J. Am. Osteopath. Assoc. – 2016. – Vol.116, №9. – P. 574-587.

322. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? / A. Piek, W. Du, R.A. de Boer, H.H.W. Silljé // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2018. – Vol.55, №4. – P. 246-263.

323. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study / H. Bahrami, D.A. Bluemke, R. Kronmal et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol.51, №18. – P. 1775-1783.

324. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiography. epidemiology, microbiology and outcomes / S.K. Basi, T.J. Marrie, J.Q. Huang, S.R. Maiumdar // Am. J. Med. – 2004. – Vol.117, №5. – P. 305-311.

325. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia / A.J. Puren, C. Feldman, N. Savage et al. // Chest. – 1995. – Vol.107, №5. – P. 1342-1349.

326. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction / J. Matsubara, S. Sugiyama, T. Nozaki et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57 №7. – P. 861-869.

327. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough / S.A. Flanders, J. Stein, G. Shochat et al. // Am. J. Med. – 2004. – Vol.116, №8. – P. 529-535.

328. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia / J. Gau, U. Acharya, S. Khan et al. // BMC Geriatrics. – 2010. – Vol.10:45

329. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure / S. Adamopoulos, J. Parissis, D. Karatzas et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol.39, №4. – P. 653-663.

330. Physiological response to the 6-minute walk test in chronic heart failure patients versus healthy control subjects / G. Deboeck, A.V. Muylem, J.L. Vachiéry, R. Naeije // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2014. – Vol.21, №8. – P. 997-1003.

331. Piazza G., Seddighzadeh A., Goldhaber S.Z. Heart failure in patients with deep vein thrombosis // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol.101, №7. – P. 1056-1059.

332. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender / M.M. Redfield, R.J. Rodeheffer, S.J. Jacobsen et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol.40, №5. – P. 976-982.

333. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study / P. Jourdain, G. Jondeau, F Funck et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol.49, №16. – P. 1733-1739.

334. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus, W. Doehner, D.P. Francis et al. // Circulation. – 2000. – Vol.102, №25. – P. 3060-3067.

335. Plasma cytokine profile on admission related to aetiology in Community Acquired Pneumonia / E.H. Burgmeijer, R. Duijkers, R. Lutter et al. // Clin. Respir. J. – 2019 Jul 16. doi: 10.1111/crj.13062.

336. Plasma levels of procalcitonin and interleukin-6 in acute myocardial infarction / T. Buratti, G. Ricevuti, C. Pechlaner et al. // Inflammation. – 2001. – Vol.25, №2. – P. 97-100.

337. Plasma levels of tumor necrosis factor-α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase / C.K. Wu, J.K. Lee, F.T. Chiang et al. // Crit. Care. Med. – 2011. – Vol.39, Vol. – P. 984-992.

338. Pneumonia and inflammation in acute decompensated heart failure: a registry-based analysis of 1939 patients / A. Jobs, R. Simon , S. de Waha et al. // Eur. Heart. J. Acute. Cardiovasc. Care. – 2018. – Vol.7, №4. – P. 362-370.

339. Predictors of cardiogenic and non-cardiogenic causes in cases with bilateral chest infiltrates / Y.J. Lee, J. Lee, Y.S. Park et al. // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). – 2013. – Vol.74, №1. – P. 15-22.

340. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study / J.S. Gottdiener, A.M. Arnold, G.P. Aurigemma et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol.35, №6. – P. 1628-1637.

341. Predictors of incident heart failure in a large insured population: a one million person-year follow-up study / A. Goyal, C.R. Norton, T.N. Thomas et al. // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol.3, №6. – P. 698-705.

342. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia / D. Morley, A. Torres, C. Cillóniz, I. Martin-Loeches // Ann. Transl. Med. – 2017. – Vol.5, №22. – P. 443.

343. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ / S. Krüger, S. Ewig, J. Kunde et al. // Thorax. – 2010. – Vol.65, №3. – P. 208-214.

344. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ / S. Krüger, J. Papassotiriou, R. Marre et al. // Intensive. Care. Med. – 2007. – Vol.33, №12. P. 2069-2078.

345. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD / M. Bafadhel, T.W. Clark, C. Reid et al. // Chest. – 2011. – Vol.139, №6. – P. 1410-1418.

346. Procalcitonin and CRP as Biomarkers in Discrimination of Community-acquired Pneumonia and Exacerbation of COPD / A. Çolak, C. Yilmaz, B. Toprak, S. Aktoğu // J. Med. Biochem. – 2017. – Vol.36, №2. – P. 122-126.

347. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia / W.H. Self, R.A. Balk, C.G. Grijalva et al. // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol.65, №2. – P. 183-190.

348. Procalcitonin in acute myocardial infarction / N. Kafkas, K. Venetsanou, S. Patsilinakos et al. // Acute. Card. Care. – 2008. – Vol.10, №1. – P.30-36.

349. Procalcitonin in heart failure: hic et nunc / N. Cvetinovic, A.M. Isakovic, M. Lainscak et al. // Biomark. Med. – 2017. – Vol.11, №10. – P. 893-903.

350. Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction / M. Remskar, M. Horvat, S. Hojker, M. Noc // Wien. Klin. Wochenschr. – 2002. – Vol.114, №.5-6. – P.205-210.

351. Procalcitonin levels are lower in intensive care unit patients with H1N1 influenza A virus pneumonia than in those with community-acquired bacterial

pneumonia. A pilot study / E. Piacentini, B. Sánchez, V. Arauzo et al. // J. Crit. Care. – 2011. – Vol.26, №2. – P. 201-205.

352. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia – correlation with aetiology and severity / N. Johansson, M. Kalin, C. Backman-Johansson et al. // Scand. J. Infect Dis. – 2014. – Vol.46, №11. – P. 787-791.

353. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes / Krüger S., Ewig S., Marre R. et al. // Eur. Respir. J. 2008. – Vol.31, №2. – P. 349-355.

354. Procalcitonin testing for diagnosis and short-term prognosis in bacterial infection complicated by congestive heart failure: a multicenter analysis of 4,698 cases / W. Wang, X. Zhang, N. Ge et al. // Crit. Care. – 2014. – Vol.18, №1:R4.

355. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis / I.S. Kamat, V. Ramachandran, H. Eswaran et al. // Clin. Infect. Dis. – 2019. pii: ciz545. doi: 10.1093/cid/ciz545.

356. Procalcitonin to guide antibiotic decision making / A. Branche, O. Neeser, B. Mueller, P. Schuetz // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2019. – Vol.32, №2. – P. 130-135. (c.38)

357. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care / A. Holm, S.S. Pedersen, J. Nexoe et al. // Br. J. Gen. Pract. – 2007. – Vol.57, №540. – P. 555-560.

358. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation Might Shorten the Duration of Antibiotic Treatment Without Increasing Pneumonia Recurrence / T. Akagi, N. Nagata, K. Wakamatsu et al. // Am. J. Med. Sci. – 2019. – Vol.358, №1. – P. 33-44.

359. Prognostic and diagnostic value of elevated serum concentration of procalcitonin in patients with suspected heart failure. A review and meta-analysis / L. Aïssou, E. Sorbets, E. Lallmahomed et al. // Biomarkers. – 2018. – Vol.23, №5. – P. 407-413.

360. Prognostic effect of high-sensitive troponin T assessment in elderly patients with chronic heart failure: results from the CORONA trial / J. Gravning, E.T. Askevold, S.H. Nymo et al. // Circ. Heart Fail. – 2014. – Vol.7, №1. – P. 96-103.

361. Prognostic factors for in-hospital mortality of patients hospitalized for acutely decompensated heart failure et al. / Š. Dvornik, T. Zaninović Jurjević, N. Jurjević et al. // Acta. Clin. Belg. – 2018. – Vol.73, №3. – P. 199-206.

362. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology / S. Bello, A.B. Lasierra, E. Mincholé et al. // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol.39, №5. – P. 1144-1155.

363. Prognostic value of biomarkers in heart failure: application of novel methods in the community / S.M. Dunlay, Y. Gerber, S.A. Weston et al. // Circ. Heart. Fail. – 2009. – Vol.2, №5. – P. 393-400.

364. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / K.Y. Jeong, K. Kim, T.Y. Kim et al. // Emerg. Med. J. – 2011. – Vol.28, №2. – P. 122-127.

365. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia / P. Schuetz, I. Suter-Widmer, A. Chaudri et al. // Eur. Respir. J. – 2011. Vol.37, №2. – P. 384-392.

366. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis / D. Liu, L.X. Su, W. Guan W et al. // Respirology. – 2016. – Vol.21, №2. – P. 280-288.

367. Prognostic value of short-term follow-up BNP in hospitalized patients with heart failure / S.S. Khanam, J.W. Son, J.W. Lee et al. // BMC. Cardiovasc. Disord. – 2017. – Vol.17, №1:215.

368. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections / P. Schuetz, M. Wolbers, M. Christ–Crain et al.; ProHOSP Study Group. // Crit. Care. – 2010. – Vol.14, №3:R106.

369. Pro-Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / A. Abernethy, S. Raza, J.L. Sun et

al. // J. Am. Heart. Assoc. – 2018. – Vol.7, №8. pii: e007385. doi: 10.1161/JAHA.117.007385.

370. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure / T. Kinugawa, M. Kato, K. Yamamoto et al. // Int. Heart. J. – 2012. – Vol.53, №3. – P. 182-186.

371. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol.27, №5. – P. 1201-1206.

372. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords / M. Hedayat, M.J. Mahmoudi, N.R. Rose, N. Rezaei // Heart Fail. Rev. – 2010. – Vol.15, №6. – P. 543-562.

373. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan / A. Saito, S. Kohno, T. Matsushima et al. // J. Infect. Chemother. – 2006. – Vol.12, №2. – P. 63-69.

374. Puchner A., Blüml S. IL-6 blockade in chronic inflammatory diseases // Wien. Med. Wochenschr. – 2015. – Vol.165, №1-2. – P. 14-22.

375. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation / F.M. Brunkhorst, A.L. Clark, Z.F. Forycki, S.D. Anker // Int. J. Cardiol. – 1999. – Vol.72, №1. – P. 3-10.

376. Radiographic Resolution of Community-Acquired Bacterial Pneumonia in the Elderly / A.A. El-Solh, A.T. Aquilina, H. Gunen, F. Ramadan // J. Am. Geriatr. Soc. – 2004. – Vol.52, №2. – P. 224-229.

377. Radiology of bacterial pneumonia / V. José, M.L. Domingo, C. Soto, J. Cogollos // Eur. J. Radiol. – 2004. – Vol.51, №2. – P. 102-113.

378. Ramirez J.A., Anzueto A.R. Changing needs of community-acquired pneumonia // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol.66, №3:iii3-9.

379. Reinhart K., Karzai W., Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection // Intensive Care. Med. – 2000. – Vol.26, №9. – P. 1193-1200.

380. Relationship of High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentrations and Systolic Heart Failure / S. Kang, L.Y. Fan, M. Chen et al. // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2017. – Vol.15, №4. – P. 390-396.

381. Remme W.J., Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // Eur. Heart. J. – 2001. – Vol.22, №17. – P. 1527-1560.

382. Rendon A, Rendon-Ramirez E.J., Rosas-Taraco A.G. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2016. – Vol.18, №3:10.

383. Response of novel biomarkers to BNP infusion in patients with decompensated heart failure: a multimarker paradigm / W.L. Miller, K.A. Hartman, D.O. Hodge et al. // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2009. – Vol.2, №4. – P. 526-35.

384. Restrepo M.I., Reyes L.F. Pneumonia as a cardiovascular disease // Respirology. – 2018. – Vol.23, №3. – P. 250-259.

385. Rising incidence and persistently high mortality of hospitalized pneumonia: a 10-year population-based study in Denmark / R.W. Thomsen, A. Riis, M. Nørgaard et al. // J. Intern. Med. – 2006. – Vol.259, №4. – P. 410-417.

386. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / A. Torres, W.E. Peetermans, G. Viegi, F. Blasi // Thorax. – 2013. – Vol.68, №11. – P. 1057-1065.

387. Risk Factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia / J.D. Chalmers, A. Singanayagam, C. Scally et al. // Thorax. – 2009. –Vol.64, №7. – P. 592-597.

388. Risk of exacerbation following pneumonia in adults with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease / R. Bornheimer, K.M. Shea, R. Sato et al. // PLoS One. – 2017. – Vol.12, №10:e0184877.

389. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up / D.T. Eurich, T.J. Marrie, J.K. Minhas-Sandhu, S.R. Majumdar // BMJ. 2017. – Vol.356:j413.

390. Rodeheffer R.J. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol.44, №4. – P. 740-749.

391. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia / Y.A. Kang, S.Y. Kwon, H.I. Yoon et al. // Korean J. Intern. Med. – 2009. – Vol.24, №4. – P. 337-342.

392. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation / E.R. Mohler, L.C. Sorensen, J.K. Ghali et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol.30, №1. – P. 35-41.

393. S100A8/A9 complex as a new biomarker in prediction of mortality in elderly patients with severe heart failure / L.P. Ma, E. Haugen, M. Ikemoto et al. // Int. J. Cardiol. – 2012. – Vol.155, №1. – P. 26-32.

394. Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor Necrosis Factor-α in Heart Failure: an Updated Review // Curr. Cardiol. Rep. – 2018. – Vol.20, №11. – P. 117.

395. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation / Y. Sato, Y. Takatsu, K. Kataoka et al. // Clin. Cardiol. – 1999. – Vol.22, №12. – P. 811-813.

396. Serum High-Sensitivity C Reactive Protein Improves Sensitivity of CURB-65 in Predicting ICU Admission and Mortality in Community-Acquired Pneumonia Patientset / Y.L. Ge, C.H. Liu, J. Xu et al. // Clin. Lab. – 2018. – Vol.64, №10. – P. 1749-1754.

397. Serum interleukin-6 and C-reactive protein are markedly elevated in acute decompensated heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction / M. Matsumoto, T. Tsujino, M. Lee-Kawabata et al. // Cytokine. – 2010. – Vol.49, №3. – P. 264-268.

398. Serum interleukin-6 concentration reflects the extent of asymptomatic left ventricular dysfunction and predicts progression to heart failure in patients with stable coronary artery disease / B. Hudzik, J. Szkodzinski, W. Romanowski et al. // Cytokine. – 2011. – Vol.54, №3. – P. 266-271.

399. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in combination with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute decompensated heart failure / J.Y. Yoon, D.H. Yang, H.J. Cho et al. // Korean. J. Intern. Med. – 2019. – Vol.34, №4. – P. 811-818.

400. Serum procalcitonin and C-reactive protein kinetics as indicators of treatmentoutcome in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / M.S. Taşbakan, C. Gündüz, A. Saymer et al. // Turk. J. Med. Sci. – 2016. – Vol.46, №5. – P. 1422-1427.

401. Sex Differences in Heart Failure / E. Harada, Y. Mizuno, F. Kugimiya et al. // Am. J. Med. Sci. – 2018. – Vol.356, №4. – P. 335-343.

402. Shaddock E.J. How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia // Pneumonia (Nathan). – 2016. – Vol.28, №8:17.

403. Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1 // Int. J. Cardiol. – 2000. – Vol.7, №2. – P. 175-186.

404. Sibila O., Agustí C., Torres A. Corticosteroids in severe pneumonia // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol.32, №2. – P. 259-264.

405. Sibila O., Restrepo M.I. Biomarkers in community-acquired pneumonia: still searching for the one // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol.53, №2. pii: 1802469.

406. Single and multiple cardiovascular biomarkers in subjects without a previous cardiovascular event / M. Pareek M, D.L. Bhatt, M. Vaduganathan et al. // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2017. – Vol.24, №15. – P. 1648-1659.

407. Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) / E.T. Askevold, S. Nymo, T. Ueland et al. // Circ. Heart. Fail. – 2013. – Vol.6, №1. P. 91-98.

408. Špinar J., Špinarová L., Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure // Vnitr. Lek. Fall. – 2018. – Vol.64, №9. – P. 834-838.

409. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? / R. Menéndez, R. Martinez, S. Reyes et al. // Thorax. – 2009. – Vol.64, №11. – P. 987-992.

410. Strimbu K., Tavel J.A.What are biomarkers? // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2010. – Vol.5, №6. – P. 463-466.

411. Summah H., Qu J.M. Biomarkers: a definite plus in pneumonia // Mediators. Inflamm. – 2009;2009:675753.

412. Sungurlu S., Balk R.A. The Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Pneumonia // Clin. Chest. Med. – 2018. – Vol.39, №4. – P. 691-701.

413. Sura L., Madhavan A., Carnaby G., et al. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations // Clin. Interv. Aging. – 2012. – Vol.7. – P. 287-298.

414. Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis of the Cardiovascular Safety of Macrolides / E. Gorelik, R. Masarwa, A. Perlman et al. // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2018. – Vol.62, №6:e00438-18.

415. Systemic and bronchoalveolar cytokines as predictors of in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia / Y.L. Lee, W. Chen, L.Y. Chen et al. // J. Crit Care. – 2010. – Vol.25, №1:176.e7-13.

416. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia / H. Endeman, S.C. Meijvis, G.T. Rijkers et al. // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol.37, №6. – P. 1431-1438.

417. Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD / E. Crisafulli, R. Menéndez, A. Huerta et al. // Chest. – 2013. – Vol.143, №4. – P. 1009-1017.

418. Tamariz L., Hare J.M. Inflammatory cytokines in heart failure: roles in aetiology and utility as biomarkers // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol.31, №7. – P. 768-770.

419. Tazón-Varela M.A., Alonso-Valle H, Muñoz-Cacho P. The N-terminal pro brain natriuretic peptide as a predictor of mortality in patients with community acquired pneumonia // Med. Clin. (Barc). – 2018. – Vol.150, №9. – P. 366-367.

420. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study / G. Markousis-Mavrogenis, J. Tromp, W. Ouwerkerk et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2019 May 14. doi: 10.1002/ejhf.1482.

421. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT / R. Latini, S. Masson, I. Anand et al. // Eur. Heart. J. – 2004. – Vol.25, №4. – P. 292-299.

422. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study / S.G. Campbell, T.J. Marrie, R. Anstey et al. // Chest. – 2003. – Vol.123, №4. – P. 1142-1150.

423. The diagnosis of adult pneumonia in general practice. The diagnostic value of history, physical examination and some blood tests / H. Melbye, B. Straume, U. Aasebø, J. Brox // Scand. J. Prim. Health. Care. – 1988. – Vol.6, №2. P. 111-117.

424. The effect of simvastatin on inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / D. Viasus, C. Garcia-Vidal, A.F. Simonetti et al. // BMJ. Open. – 2015. – Vol.5, №1:e006251.

425. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia / C.M. Luna, I. Palma, M.S. Niederman et al. // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2016. – Vol.13, №9. – P. 1519-1526.

426. The Impact of Pre-existing Heart Failure on Pneumonia Prognosis: Population-based Cohort Study / R.W. Thomsen, N. Kasatpibal, A. Riis et al. // J. Gen. Intern. Med. – 2008. – Vol.23, №9. – P. 1407-1413.

427. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia / E. Calbo, M. Alsina, M. Rodríguez-Carballeira et al. // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol.35, №3. – P. 614-618.

428. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function / M. Meisner, J. Schmidt, H. Hüttner, K. Tschaikowsky // Intensive Care. Med. – 2000. – Vol.26 (Suppl. 2) – P. 212-216.

429. The novel diagnostic marker in low-LVEF heart failure patients / S. Demir, H. Ede, M. Kaplan et al. // Bratisl. Lek. Listy. – 2018. – Vol.119, №7. – P. 421-424.

430. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: the role of plasma BNP / M. Beltrami, A. Palazzuoli, G. Ruocco, N. Aspromonte // Minerva Cardioangiol. – 2016. – Vol.64, №2. – P. 147-156.

431. The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / M. Cainzos-Achirica, C. Enjuanes, P. Greenland et al. // Atherosclerosis. – 2018. – Vol.278. – P. 217-225.

432. The relationship between tumor necrosis factor-α, brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure / A. Vaz Pérez, W. Doehner, S. von Haehling et al. // Int. J. Cardiol. – 2010. – Vol.141, №1. – P. 39-43.

433. The risk factors for mortality of community-acquired pneumonia in Japan / R. Fujiki, T. Kawayama, T. Ueyama et al. // J. Infect. Chemother. – 2007. – Vol.13, №3. – P. 157-65.

434. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches / E. Oikonomou, D. Tousoulis, G. Siasos et al. // Hellenic. J. Cardiol. – 2011. – Vol.52, №1. – P. 30-40.

435. The role of serum procalcitonin in the differential diagnosis of pneumonia from pulmonary edema among the patients with pulmonary infiltrates on chest radiography / Y.K. Yoon, M.J. Kim, K.S. Yang, S.Y. Ham // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol.97, №47:e13348. doi: 10.1097/MD.0000000000013348.

436. The role of serum VCAM-1 and TNF-α as predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / A. Savic-Radojevic, S. Radovanovic, T. Pekmezovic et al. // J. Clin. Lab. Anal. – 2013. – Vol.27, №2. – P. 105-112.

437. The short-term prognostic value of C-reactive protein in elderly patients with acute heart failure / D. Chivite, J. Franco, F. Formiga et al. // Rev. Clin. Esp. – 2019. – Vol.219, №1. – P. 10-17.

438. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients / Y. Wang, S. Zhang, L. Li, J. Xie // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2019. – Vol.80. – P. 53-57.

439. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED / J.H. Park, J.H. Wee, S.P. Choi, S.Y. Oh // Am. J. Emerg. Med. – 2012. – Vol.30, №7. – P. 1248-1254.

440. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia / N. Köktürk, A. Kanbay, N. Bukan, N. Ekim // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2011. – Vol.17, №5. – P. 519-525.

441. Tillet W.S., Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus // J. Exp. Med. – 1930. – Vol.52, №4. – P. 561-571.

442. To S.Q., Knower K.C., Clyne C.D. Origins and actions of tumor necrosis factor α in postmenopausal breast cancer // J. Interferon. Cytokine. Res. – 2013. – Vol.33, №7. – P. 335-345.

443. Toward personalized risk assessment in patients with chronic heart failure: Detailed temporal patterns of NT-proBNP, troponin T, and CRP in the Bio-SHiFT study / N. van Boven, L.C. Battes, K.M. Akkerhuis et al. // Am. Heart. J. – 2018. – Vol.196. – P. 36-48.

444. Transient impairment of reticulocyte hemoglobin content and hepcidin-25 induction in patients with community-acquired pneumonia / M. Schoorl, D. Snijders, M. Schoorl et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2013. – Vol.73, №1. – P. 54-60.

445. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations / R.W. Troughton, C.W. Frampton, T.G. Yandle et al. // Lancet. – 2000. – Vol.355, №9210. – P. 1126-1130.

446. Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study / S.M. Dunlay, S.A. Weston, M.M. Redfield et al. // Circulation. – 2008. – Vol.118, №6. – P. 625-631.

447. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study / J.A. Kellum, L. Kong, M.P. Fink et al. // Arch. Intern. Med. – 2007 – Vol.167, №15. – P. 1655-1663.

448. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea / C. Mueller, A. Scholer, K. Laule-Kilian et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.350, №7. – P. 647-654.

449. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia / M. Christ-Crain, T. Breidthardt, D. Stolz et al. // J. Intern. Med. – 2008. – Vol.264, №.2. – P. 166-176.

450. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial / A. Maisel, S.X Neath, J. Landsberg et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2012. – Vol.14, №3. P. 278-286.

451. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study / S.F. van Vugt, B.D. Broekhuizen, C. Lammens et al. // BMJ. – 2013. – Vol.346:f2450

452. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia / A. Lacoma, N. Rodríguez, C. Prat et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol.31, №5. – P. 825-833.

453. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischemic cardiomyopathy / J.A. Chirinos, J.P. Zambrano, S. Chakko et al. // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol.95, №1. – P. 88-90.

454. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia / J.H. Kim, J.W. Seo, J.H. Mok et al. // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). – 2013. – Vol.74, №5. – P. 207-214.

455. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock / A. Geppert, A. Steiner, G. Delle-Karth et al. // Intensive. Care. Med. – 2003. – Vol.29, №8. – P. 1384-1389.

456. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients / A. Aouifi, V. Piriou, O. Bastien et al. // Crit. Care. Med. – 2000. – Vol.28, №9. – P. 3171-3176.

457. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index / M. Masiá, F. Gutiérrez, C. Shum et al. // Chest. – 2005. – Vol.128, №4. – P. 2223-2229.

458. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea / L.K. Morrison, A. Harrison, P. Krishnaswamy et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol.39, №2. – P. 202-209.

459. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction / A.S. Maisel, J. Koon, P. Krishnaswamy et al. // Am. Heart. J. – 2001. – Vol.141, №3. – P. 367-374.

460. Utility of brain natriuritic peptide as a diagnostic tool for congestive heart failure in the elderly / R. Parab, A. Vasudevan, J. Brensilver, B. Gitler // Crit. Pathw. Cardiol. – 2005. – Vol.4, №3. – P. 140-144.

461. Utility of B-type natriuretic peptide measurement in outpatients with heart failure with preserved ejection fraction / A.J. Jorge, M.D. Freire, M.L. Ribeiro et al. // Rev. Port. Cardiol. – 2013. – Vol.32, №9. – P. 647-652.

462. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia / U. Hohenthal, S. Hurme, H. Helenius et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. Vol.15, №11. – P. 1026-1032.

463. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia / A. Zhydkov, M. Christ-Crain, R. Thomann et al. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2015. – Vol.53, №4. – P. 559-566.

464. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia / P.P. España, A. Capelastegui, A. Bilbao et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol.31, №12. – P. 3397-3405.

465. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study / D. Usuda, R. Sangen, Y. Hashimoto et al. // BMJ. Open. – 2016. – Vol.6, №2:e010440. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010440.J.

466. van de Vrie M., Heymans S., Schroen B. MicroRNA involvement in immune activation during heart failure // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 2011. – Vol.25, №2. – P. 161-170.

467. Vascular complications are associated with poor outcome in community-acquired pneumonia / P. Mandal, J.D. Chalmers, G. Choudhury et al. // QJM. – 2011. – Vol.104, №6. – P. 489-495.

468. Volpe M., Battistoni A., Rubattu S. Natriuretic peptides in heart failure: Current achievements and future perspectives // Int. J. Cardiol. – 2019. – Vol.281. – P. 186-189.

469. Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling // Cell. Death. Differ. – 2003 – Vol.10, №1. – P. 45-65.

470. Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network // Semin. Respir. Crit. Care. Med. – 2009. – Vol.30, №2. – P. 127-135.

471. Welte T. Community-acquired pneumonia // Internist (Berl). – 2009. – Vol.50, №3. – P. 331-339.

472. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // Thorax. – 2012. – Vol.67, №1. – P. 71-79.

473. Wenzel R.P. The antibiotic pipeline: challenges, costs, and values // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.351, №6. – P. 523-526.

474. Wheeler J.H., Fishman E.K. Computed tomography in the management of chest infections: current status // Clin. Infect. Dis. – 1996. – Vol.23, №2. – P. 232-240.

475. White blood cell count, C-reactive protein, and incident heart failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / W. Bekwelem, P.L. Lutsey, L.R. Loehr et al. // Ann. Epidemiol. – 2011. – Vol.21, №10. – P. 739-748.

476. Wolfel E.E. Will the Early Use of Biomarkers Prevent the Development of Heart Failure? // J. Card. Fail. – 2018. – Vol.24, №9. – P. 601-602.

477. Yeh J.J., Lin C.L., Kao C.H. Relationship between pneumonia and cardiovascular diseases: A retrospective cohort study of the general population // Eur. J Intern. Med. – 2019. – Vol.59. – P. 39-45.